

Anexa I

Lista medicamentelor de uz veterinar autorizate prin procedură națională

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Austria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Bulgaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Bulgaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Bulgaria	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Bulgaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Bulgaria	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Croația	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Croația	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Croația	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Cipru	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Cipru	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Cipru	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Cehă	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Cehă	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Republica Cehă	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Republica Cehă	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Republica Cehă	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Cehă	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Danemarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Danemarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Estonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Franța	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Franța	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie, capră	administrare orală
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Germania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	suspensie orală	bovine (calf), oaie, capră	administrare orală
Grecia	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Grecia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Grecia	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensie orală	bovine (calf), oaie, capră	administrare orală
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	bovine (calf), oaie, capră	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Grecia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
Ungaria	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Ungaria	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Ungaria	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Ungaria	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Ungaria	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Ungaria	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	50 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Italia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Letonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Letonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Lituania	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Lituania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Norvegia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Polonia	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Polonia	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Polonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Portugalia	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Portugalia	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Portugalia	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Portugalia	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	suspensie orală	oaie, capră	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
România	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
România	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
România	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră, wild ruminants	administrare orală
România	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
România	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
România	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
România	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
România	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră, cămilă	administrare orală
România	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensie orală	bovine, oaie, capră	administrare orală
România	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Republica Slovacă	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Slovacă	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Slovacă	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Republica Slovacă	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Republica Slovacă	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Slovenia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Slovenia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Spania	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Spania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Spania	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Spania	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Spania	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Spania	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	suspensie orală	oaie, capră	administrare orală
Spania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Suedia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	suspensie orală	oaie	administrare orală
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	10 % w/v	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	2.5 % w/v	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea	INN	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală
Marea Britanie (Irlanda de Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensie orală	bovine, oaie	administrare orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea informațiilor referitoare la produs

Rezumat general al evaluării științifice a produselor medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensie orală pentru ovine (vezi Anexa I)

Introducere

Albendazolul este un antihelmintic cu spectru larg din clasa benzimidazolilor. La paraziții susceptibili, benzimidazolii acționează prin perturbarea sistemului de transport microtubular intracelular, prin legarea selectivă de tubulină și deteriorarea ei, prin inhibarea polimerizării tubulinei, cu inhibarea consecutivă a formării microtubulilor (Plumb, 2005)¹.

Produsele medicinale veterinare care conțin albendazol sunt utilizate pe scară largă, de mai multe decenii, la bovine, ovine, caprine, porcine, iepuri, păsări, câini și pisici. La rumegătoare, în special la ovine, produsele medicinale veterinare care conțin albendazol sunt utilizate pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale, nematode pulmonare, cestode și trematode hepatice adulte. Cu toate acestea, în întreaga Europă a fost raportată apariția rezistenței la benzimidazoli la nematodele care afectează ovinele (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Într-o procedură descentralizată recentă (ES/V/0431/001/DC), depusă în conformitate cu articolul 18 din Regulamentul (UE) 2019/6, s-a observat că există mai multe produse medicinale veterinare autorizate pe piață, printre care „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe”, produsul de referință din procedura descentralizată menționată anterior, indicate pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine la doze sau doze-limită mai mici de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală. De fapt, o serie de publicații științifice sugerează că dozele de până la 5 mg albendazol/kg greutate corporală pot prezenta un risc grav de eficacitate insuficientă împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine (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), și, în plus, de a selecta rezistența la albendazol în contextul rezistenței la benzimidazol deja prezente în nematodozele gastrointestinale la ovine în 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 și 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: p. 17-19, 2008.

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller, M, Hörll-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.

De asemenea, în Germania s-a observat că dozele produselor medicinale veterinare care conțin albendazol utilizate împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine nu sunt armonizate la nivelul Uniunii Europene, variind între 3,75 și 15 mg albendazol/kg greutate corporală.

Din motivele prezentate mai sus, Germania a considerat necesară reevaluarea produselor medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, sub formă de suspensie orală și indicate pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine, la doze sau doze-limită mai mici de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală. Prin urmare, Germania a sesizat Comitetul pentru produse medicinale veterinare (CVMP) al agenției, în temeiul articolului 82 din Regulamentul (UE) 2019/6 în interesul Uniunii.

Scopul acestei evaluări a fost de a asigura utilizarea sigură și eficace a acestor produse medicinale veterinare și de a evita riscurile inutile asociate dezvoltării rezistenței la antiparazitare. În plus, Germania a considerat necesară evaluarea studiilor privind reziduurile, a studiilor privind siguranța la animalele țintă și a studiilor privind siguranța mediului, întrucât o posibilă creștere a dozei recomandate poate avea implicații asupra siguranței consumatorilor, a animalelor țintă și a mediului.

Rezumat general al evaluării științifice

În această procedură, Comitetul urma să analizeze regimul de dozare a albendazolului (și anume doza, intervalul de administrare și durata tratamentului) pentru produsele medicinale veterinare vizate, în vederea asigurării unei eficacități adecvate împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine, limitând în același timp riscul de dezvoltare a rezistenței la albendazol. Dacă se considera necesară modificarea regimului de dozare, trebuia avută în vedere și stabilirea unei perioade de așteptare adecvate pentru ovine, precum și evaluarea impactului potențial al noii doze recomandate asupra siguranței animalului țintă, precum și evaluarea riscurilor pentru mediu asociate produselor medicinale veterinare în cauză. În continuarea acestei solicitări, CVMP a considerat necesar să evalueze, de asemenea, impactul potențial al modificărilor propuse ale regimului de dozare asupra siguranței utilizatorului.

Zece deținători ai autorizațiilor de comercializare au transmis răspunsuri la lista de întrebări a Comitetului pentru produse medicinale veterinare, aferentă acestei proceduri de sesizare. În timp ce unii deținători ai autorizațiilor de comercializare au furnizat o documentație amplă, pachete de literatură de specialitate și rezumate, alții au transmis doar informații limitate, restrânse în principal la compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicinale veterinare respective.

O proporție semnificativă a studiilor proprii și publicate depuse datează de peste 15–20 de ani și reflectă standardele științifice, tiparele de sensibilitate ale paraziților și situația rezistenței de la momentul autorizării inițiale. În schimb, erau disponibile relativ puține studii desfășurate în condiții reale de utilizare care să abordeze în mod specific eficacitatea actuală a albendazolului la dozele autorizate.

Pentru a facilita evaluarea critică și a sprijini stabilirea unei doze eficace, CVMP a identificat referințe suplimentare din literatura de specialitate publicată.

Din cauza preocupărilor privind relevanța limitată a datelor istorice, pentru evaluarea eficacității în contextul actual au fost luate în considerare numai literatura de specialitate și studiile desfășurate în condiții reale de utilizare (inclusiv studiile de determinare a dozei și de confirmare a dozei) publicate sau efectuate începând cu anul 2011, inclusiv referințele suplimentare identificate de CVMP. Întrucât evaluarea a avut ca obiect stabilirea eficacității actuale a albendazolului la doze sau limite inferioare ale dozei de 3,75–5 mg/kg greutate corporală, în contextul apariției rezistenței, CVMP și-a limitat analiza la date generate în ultimii 15 ani. Deși pentru produsele medicinale veterinare antiparazitare nu este definită o perioadă de referință standard, spre deosebire de antibiotice, pentru care se prevede un interval de 5 ani în Ghidul CVMP privind evaluarea riscului pentru sănătatea publică determinat de

rezistența la antimicrobiene ca urmare a utilizării unui produs medicinal veterinar antimicrobian la speciile de animale de la care se obțin produse alimentare (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, CVMP a urmărit să atingă un echilibru între vechimea și relevanța științifică a datelor disponibile, evitând totodată excluderea unui număr excesiv de referințe. În acest context, a fost adoptat un interval de 15 ani.

Datele istorice au fost considerate relevante pentru caracterizarea farmacocineticii, a profilului de siguranță și a tiparelor generale de eficacitate, dar au avut relevanță limitată pentru evaluarea eficacității și rezistenței actuale.

CVMP a evaluat datele transmise de deținătorii autorizațiilor de comercializare, precum și literatura de specialitate suplimentară identificată de CVMP, pentru produsele medicinale veterinare care conțin albendazol, sub formă de suspensii orale autorizate pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine, la doze sau limite inferioare ale dozei de 3,75–5 mg/kg greutate corporală.

Compoziția calitativă și cantitativă

Opt deținători ai autorizațiilor de comercializare au furnizat compoziția calitativă și cantitativă a produselor medicinale veterinare, iar șapte din ei au transmis, de asemenea, specificațiile corespunzătoare ale produsului.

Deși formulările produselor medicinale veterinare diferă în ceea ce privește compoziția excipienților și specificațiile, toate conțin aceeași substanță activă și au aceeași cale de administrare.

Majoritatea excipienților enumerați au fost considerați în general inactivi din punct de vedere farmacologic, nefiind identificați excipienți care să afecteze biodisponibilitatea după administrarea orală în compozițiile evaluate. Pe această bază, nu se preconiza ca acești excipienți să influențeze absorbția, distribuția, metabolizarea sau excreția substanței active ori să exercite efecte semnificative, legate de formulare, asupra biodisponibilității și farmacocineticii.

Totuși, având în vedere proprietățile cunoscute ale anumitor excipienți prezenți în unele formulări, nu a putut fi exclus complet un posibil efect asupra profilului farmacocinetic. Cu toate acestea, formulările în cauză sunt comercializate de mulți ani și, în unele cazuri, sunt susținute de date farmacocinetice specifice produsului (vezi secțiunea privind farmacocinetica de mai jos).

Având în vedere prezența extinsă pe piață a acestor produse medicinale veterinare, nu se preconiza ca o eventuală influență ipotetică a excipienților asupra farmacocineticii să se traducă într-un impact clinic relevant asupra eficacității. Prin urmare, diferențele observate în compoziția excipienților nu au fost considerate a avea un impact clinic relevant asupra expunerii sistemice, iar CVMP a considerat justificată din punct de vedere științific stabilirea și aplicarea unui regim de dozare uniform pentru toate formulările produselor medicinale veterinare. Deși nu toți deținătorii autorizațiilor de comercializare au furnizat compoziția și specificațiile produselor medicinale veterinare, lipsa acestor date nu era de natură să influențeze evaluarea globală sau concluziile formulate.

Farmacocinetică

Cinci deținători ai autorizațiilor de comercializare au transmis informații despre farmacocinetica albendazolului administrat pe cale orală, constând în date proprii și referințe din literatura științifică publicată. În ansamblu, studiile proprii erau relativ vechi, ceea ce este în concordanță cu faptul că produsele medicinale veterinare care conțin albendazol sunt autorizate încă din anii 1960. Totuși, vechimea studiilor nu influențează, în general, farmacocinetica substanței; în timp, se poate să se fi

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](#)

îmbunătățit doar metodele analitice. Ca atare, datele furnizate au fost considerate valabile în contextul acestei proceduri de sesizare.

Unele din studiile sau publicațiile prezentate privind farmacocinetica au utilizat albendazol pur sau diferite produse medicinale veterinare autorizate care conțin substanța activă albendazol. Trebuie menționat că aceste studii și publicații au fost realizate independent unele de altele, în locații diferite, de cercetători diferiți, cu echipamente diferite. Prin urmare, variabilitatea parametrilor farmacocinetici la aceeași doză ar putea fi atribuită diferențelor dintre formulări.

Datele de bioechivalență nu au evidențiat un impact semnificativ al diferențelor dintre formulări asupra expunerii sistemice când s-au administrat doze identice. Acest lucru a fost demonstrat în studiile de bioechivalență furnizate de doi deținători ai autorizațiilor de comercializare (în care au fost evaluate trei concentrații la 7,5 mg/kg greutate corporală și, respectiv, două produse medicinale veterinare la 10 mg/kg greutate corporală). Un alt studiu a evaluat farmacocinetica și eficacitatea a două produse medicinale veterinare autorizate la o doză de 7,5 mg/kg greutate corporală, demonstrând o eficacitate comparabilă împotriva *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, și *N. battus*.

În plus, patru referințe din literatura de specialitate publicată (1991–2004) au completat datele proprii. Două studii au evaluat mai degrabă farmacocinetica albendazolului pur decât pe cea a produselor medicinale veterinare autorizate. Swarnkar *et al.* (1998)¹⁴ au investigat farmacocinetica albendazolului administrat pe cale orală și intraruminală la o doză de 5 mg/kg greutate corporală, observând o biodisponibilitate crescută în cazul administrării intraruminale. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ au examinat metabolizarea albendazolului administrat pe cale orală, intravenoasă sau intraruminală la doze de până la 3,8 mg/kg greutate corporală, demonstrând că albendazolul este metabolizat predominant la nivel hepatic, indiferent de calea de administrare.

Alte două publicații au investigat relația dintre farmacocinetica plasmatică și eficacitatea clinică a albendazolului la animale infectate. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ au evaluat două doze diferite, 3,8 mg/kg greutate corporală și 7,5 mg/kg greutate corporală, și au observat o relație proporțională între doza de albendazol administrată și concentrațiile plasmatice ale ambilor metaboliți ai albendazolului. La doza de 7,5 mg/kg greutate corporală s-a observat o creștere de peste 100 % a valorilor ASC plasmatice pentru metabolitul activ antihelmintic sulfoxid de albendazol, comparativ cu doza de 3,8 mg/kg greutate corporală. Concentrațiile plasmatice mai mari și prelungite observate după administrarea dozei de 7,5 mg/kg greutate corporală au dus la un profil de eficacitate îmbunătățit (estimat atât prin numărul de ouă din fecale, cât și prin numărul de helminți adulți), pentru majoritatea nematodelor gastrointestinale studiate, comparativ cu rezultatele obținute la doza mai mică. Activitatea nematocidă mică (<24 %) observată împotriva nematodelor gastrointestinale investigate indică un nivel ridicat de rezistență la albendazol la doza de 3,8 mg/kg greutate corporală. În concluzie, administrarea unei doze mai mari ar putea determina o expunere mai mare și o îmbunătățire a eficacității, relevantă în special pentru helminții cu sensibilitate redusă.

În al doilea studiu, Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ au caracterizat farmacocinetica plasmatică a albendazolului, fenbendazolului și oxfendazolului după administrarea orală (5 mg/kg greutate corporală) la ovine adulte. Per ansamblu, s-a demonstrat că sulfoxidul de albendazol prezintă o absorbție mai rapidă și o

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

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

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

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

valoare C_{max} mai mare decât oxfendazolul, fiind urmat de o eliminare relativ rapidă din plasmă, concentrațiile devenind nedetectabile la 60 de ore după administrarea albendazolului.

Din datele farmacocinetice se pot extrage concluzii importante. Se cunoaște că albendazolul este un promedicament, forma activă fiind metabolitul sulfoxid de albendazol, format la nivel hepatic. Creșterea dozei de albendazol la ovine este asociată cu expunerea crescută la metabolii plasmatici (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. În plus, a fost demonstrată o relație directă între comportamentul farmacocinetic al substanței și eficacitatea antihelmintică împotriva nematodelor rezistente la benzimidazol la ovine în studiul realizat de Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Deși nu este un studiu farmacocinetic clasic, s-a demonstrat totuși că o creștere a dozei de albendazol la ovine este asociată în mod clar cu expunerea crescută la metabolii plasmatici și cu concentrații plasmatice mai mari, ceea ce a dus la o eficacitate sporită.

Regimul de dozare a produselor medicinale veterinare autorizate

În ceea ce privește intervalul de dozare, toate produsele medicinale veterinare în cauză sunt autorizate pentru administrare unică, indiferent de doză. Documentația transmisă de deținătorii autorizațiilor de comercializare nu a inclus dovezi care să sugereze că acest interval de dozare ar putea fi inadecvat. În plus, evaluarea literaturii științifice nu a identificat date care să indice că un interval alternativ de administrare ar duce la o eficacitate superioară. Pe această bază, nu există dovezi care să indice că administrarea unică este inadecvată. Prin urmare, administrarea unică a albendazolului nu este analizată în continuare, iar evaluarea ulterioară a regimului de dozare se concentrează asupra adecvării dozei.

Determinarea dozei/Confirmarea dozei

Au fost prezentate mai multe studii preclinice proprii privind determinarea și confirmarea dozei, dintre care unele au fost efectuate în condiții de teren la ovine și proveneau probabil din procedurile inițiale de autorizare a comercializării. Întrucât majoritatea produselor medicinale veterinare care fac obiectul acestei proceduri de sesizare se află pe piață de mulți ani, toate studiile proprii prezentate aveau o vechime de cel puțin 22 de ani.

Studiile au evaluat doze de albendazol de 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 sau 7,6 mg/kg greutate corporală și au inclus o varietate de nematode gastrointestinale, inclusiv genurile cel mai frecvent întâlnite: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* și *Cooperia*. Per ansamblu, majoritatea studiilor au demonstrat niveluri de eficacitate de peste 90 % pentru majoritatea nematodelor gastrointestinale la momentul autorizării produselor medicinale veterinare. Cu toate acestea, chiar și aceste studii vechi au arătat că dozele mici de 2,5, 3,5 și 3,8 mg/kg greutate corporală au demonstrat o eficacitate variabilă, sub pragul necesar de 90 %, împotriva *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4 și adulți), care pare să fie nematoda gastrointestinală cu cea mai redusă sensibilitate la albendazol. Deși studiile nu au fost efectuate în conformitate cu ghidurile actuale, majoritatea au fost considerate acceptabile din punct de vedere al designului studiului.

Un studiu de confirmare a dozei efectuat de Zoetis în jurul anului 1991 a demonstrat că doza de 7,6 mg albendazol/kg greutate corporală a fost suficient de eficace împotriva tulpinilor rezistente la tiabendazol (cu valori ale eficacității de 100 % și 99,7 % împotriva *H. contortus* și, respectiv, *T. colubriformis*), în timp ce doza de 5,7 mg albendazol/kg greutate corporală nu a atins un nivel suficient de eficacitate (eficacitate de 91 % și 89,6 % împotriva *H. contortus* și, respectiv, *T. colubriformis*). Deși designul studiului este depășit și a implicat grupuri mici de animale tratate, rezultatele sunt considerate relevante pentru susținerea concluziilor.

Într-o publicație ulterioară, Moreno *et al.*, 2004¹⁶ au evaluat eficacitatea a două doze de albendazol (3,8 și 7,5 mg/kg greutate corporală) prin determinarea numărului de ouă, concomitent cu măsurarea metaboliților albendazolului în plasmă. Autorii au concluzionat că nivelurile plasmatice mai mari ale metaboliților erau asociate cu o eficacitate mai mare. Doza de 7,5 mg/kg greutate corporală a determinat o reducere de 49,1 % la ovinele infectate cu nematode rezistente la benzimidazol, comparativ cu o reducere de 27 % după administrarea dozei de 3,8 mg/kg greutate corporală. În pofida variației mari a valorilor de eficacitate cu valori C_{max} similare, datele din Moreno *et al.*, 2004¹⁶ arată că valorile C_{max} mai mari duc la o eficacitate mai mare, care poate fi obținută prin administrarea unei doze mai mari de albendazol. Diferențele de eficacitate pot fi atribuite mai multor factori, cum ar fi tipul de infecție (artificială sau naturală), regiunea în care a fost efectuat studiul și nivelul de rezistență al paraziților.

Întrucât studiile au fost efectuate cu mai mult de două decenii în urmă și, în consecință, situația reală a rezistenței nu a putut fi luată în considerare, rămâne incert în ce măsură datele privind eficacitatea din aceste studii pot fi aplicate situației actuale. Deși eficacitatea la doze cuprinse între 3,75 și 5 mg/kg greutate corporală a fost confirmată la momentul autorizării inițiale, cu mai mult de 20 de ani în urmă, evaluarea eficacității acestor doze la momentul respectiv nu intră în domeniul de aplicare al acestei sesizări.

În ansamblu, concluziile desprinse din studiile de determinare și confirmare a dozei furnizate ar putea să nu mai fie valabile, întrucât nu s-au testat doze mai mari de 5 mg/kg greutate corporală, studiile au o vechime de peste 20 de ani și prezintă limitări conceptuale din perspectiva actuală.

Eficacitate/rezistență

Mecanisme de rezistență

Au fost furnizate mai multe publicații privind mecanismele de rezistență, în special detectarea polimorfismelor mononucleotidice la codonii 167, 198 și 200 ai genei β -tubulinei din *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) și *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Polimorfismele mononucleotidice implicate în rezistența la benzimidazol sunt bine caracterizate.

Rezistența la benzimidazol la nematode poate fi determinată de o mutație a genei care codifică situsul țintă; cu toate acestea, aceeași mutație nu pare să determine rezistența la triclabendazol la trematodul *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. În plus, în cadrul aceleiași specii de helminți, mutații diferite pot determina rezistență la același antihelmintic. De exemplu, rezistența la benzimidazol la *Haemonchus contortus* poate fi determinată de o substituție fenilalanină – tirozină la poziția 200 a genei β -tubulinei izotip 1 (Kwa *et al.*, 1994)²². Cu toate acestea, frecvența acestei mutații punctiforme (polimorfism uninucleotidic, SNP) variază considerabil și poate fi mică la populațiile rezistente la

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

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

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

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

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

benzimidazol (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) cu alte mutații (de exemplu, codonul 167). Deși selecția genetică contribuie la apariția rezistenței, modificările mecanismelor de transport al medicamentelor sau ale metabolizării lor în cadrul aceleiași specii de helminți reprezintă, de asemenea, mecanisme distincte de rezistență la același antihelmintic (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). Glicoproteina P, o proteină transportoare a membranei celulare capabilă să transporte numeroase medicamente diferite (inclusiv ivermectină, benzimidazoli și derivați de imidazotiazol), poate determina rezistență la multiple medicamente prin creșterea transportului activ al medicamentelor (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Datele obținute de Barrère *et al.* 2012¹⁸ au demonstrat că anumite genotipuri de *H. contortus*, în special genotipurile asociate codonului 200, sunt selectate preferențial prin mărirea expunerii la albendazol și că există o asociere puternică între SNP de la codonii 167 și 200 ai genei β -tubulinei. Cu toate acestea, concluzia nu corespunde cu constatările formulate de Leahwick și Luo (2017)²⁹ care au evaluat variabilele care pot influența selecția rezistenței. În afară de calea de administrare și de formularea propriu-zisă (niciuna nefiind inclusă în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare), s-a stabilit în mod clar că utilizarea unor doze mai mici a determinat o frecvență mai mare a genei după tratament și, prin urmare, o probabilitate mai mare de dezvoltare a rezistenței și că o variabilitate mare a dozei este mai susceptibilă de a duce la rezistență decât o variabilitate mică. În plus, s-a concluzionat că, în stadiile incipiente ale dezvoltării rezistenței, când genele de rezistență sunt încă rare într-o populație, probabilitățile de împerechere fac ca aceste gene să fie prezente aproape exclusiv sub formă heterozigotă. Prin urmare, dacă acești helminți sunt eliminați prin tratamentul medicamentos (adică sunt efectiv recesivi), dezvoltarea rezistenței este întârziată, în timp ce, dacă supraviețuiesc tratamentului din cauza unei doze ineficace (adică sunt efectiv dominanți), rezistența se dezvoltă relativ rapid. Prin urmare, se poate concluziona că dozele mai mari și variabilitatea mică au întârziat dezvoltarea rezistenței.

Date despre eficacitate furnizate de deținătorii autorizațiilor de comercializare

Cinci deținători ai autorizațiilor de comercializare au furnizat date despre eficacitate sau rezistență, din care patru au prezentat studii preclinice și clinice care au evaluat eficacitatea albendazolului împotriva diferiților paraziți, precum nematode gastrointestinale, nematode pulmonare, cestode și trematode hepatice, la doze cuprinse între 2,5 și 15 mg/kg greutate corporală la ovine. În aceste studii au fost incluse atât ovine infectate natural, cât și artificial, iar albendazolul a fost administrat pe cale orală, fie sub formă de suspensie, fie sub formă de capsule.

În toate studiile, s-a demonstrat în mod constant că, în funcție de paraziții țintă, era nevoie de doze diferite de albendazol pentru obținerea unei eficacități adecvate. Împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale au fost eficiente chiar și dozele mici începând de la 3,75 mg/kg greutate corporală. Totuși, din cauza susceptibilității variabile, *Oesophagostomum columbianum* a prezentat cea mai mică sensibilitate la albendazol dintre nematodele gastrointestinale testate, fiind nevoie să se administreze

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 Leahwick 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.

cel puțin 5 mg albendazol/kg greutate corporală pentru obținerea unei eficacități suficiente. Dozele de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală sau mai mari au demonstrat o eficacitate apropiată de 100 % împotriva nematodelor gastrointestinale, indiferent de speciile de paraziți. Pentru obținerea unei eficacități suficiente, definită ca o reducere ≥ 90 %, împotriva nematodelor pulmonare, cestodelor sau trematodelor hepatice a fost nevoie de doze mai mari (începând de la 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală).

Trebuie menționat că modelele studiilor nu erau în conformitate cu VICH GL13 [*Efficacy of anthelmintics: Specific recommendations for ovines* (Eficacitatea antihelminticelor: recomandări specifice pentru ovine)] cu privire la numărul de stadii infecțioase pentru infecție artificială și intervalele de timp ale infecției, precum și la tratament și autopsie. Totuși, aceste abordări reflectau standardele științifice predominante la momentul respectiv, având în vedere că VICH GL13 a fost adoptat de CVMP în 1999. Deși eficacitatea istorică a dozelor de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală împotriva nematodelor gastrointestinale, la momentul autorizării produselor medicinale veterinare (cu peste 20 de ani în urmă), nu este pusă sub semnul întrebării nici în prezent, cele de mai sus evidențiază încă o dată că vechimea studiilor le limitează relevanța pentru această procedură de sesizare. În consecință, având în vedere obiectivul evaluării eficacității actuale a acestor doze în contextul apariției rezistenței, CVMP a luat în considerare numai datele generate în ultimii 15 ani.

Pe baza evaluării informațiilor prezentate, CVMP a concluzionat că datele reflectă vechimea și contextul istoric al acestor produse medicinale veterinare și că, prin urmare, concluziile formulate la momentul respectiv nu mai sunt neapărat valabile în prezent. Deși studiile au demonstrat, la momentul respectiv, existența unor intervale de doze eficace cuprinse între 3,75 și 7,5 mg/kg greutate corporală pentru diferiți paraziți, situația actuală este diferită, deoarece dezvoltarea și răspândirea rezistenței în rândul nematodelor gastrointestinale au afectat semnificativ eficacitatea produselor medicinale veterinare, limitând astfel relevanța concluziilor pentru condițiile actuale din teren.

Date despre eficacitate după tratamentul cu doze sau limite de doză mai mici, de 3,75-5 mg albendazol per kg greutate corporală împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale în Europa, din 2011

În total, pentru evaluarea eficacității albendazolului la ovine au fost considerate relevante 15 publicații, care au fost incluse în evaluare. O eficacitate adecvată peste pragul de 90 % a fost demonstrată de Martinez-Valladares *et al.* 2012²⁰ și Rinaldi *et al.* 2014³⁰ după administrarea orală de doze de 3,8 – 5 mg albendazol/kg greutate corporală. Cu toate acestea, în celelalte studii³¹ s-a observat o eficacitate variabilă la doze cuprinse între 3,75 și 5 mg albendazol per kg greutate corporală. Deși în unele cazuri a fost demonstrată o eficacitate suficientă împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale, în alte cazuri s-a consemnat o eficacitate suboptimă de 90 % sau mai mică.

Studiile furnizate, desfășurate în condiții reale de utilizare, au fost efectuate în diferite țări din Europa (Austria, Belgia, Elveția, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Norvegia, Polonia, Slovacia,

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

Spania, Suedia, Regatul Unit și Țările de Jos). După administrarea albendazolului în dozele autorizate de 3,75-3,8 mg/kg greutate corporală și 5 mg/kg greutate corporală, genurile cele mai abundente și rezistente observate au fost *Hemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. și *Teladorsagia* spp., care sunt, de regulă, speciile țintă ale tratamentelor cu albendazol. În aceste studii au fost incluse ovine infectate în mod natural și, respectiv, artificial. Eficacitatea a fost calculată cu ajutorul testului de reducere a numărului de ouă din fecale (*faecal egg count reduction test* – FECRT), iar rezultatele au fost, în unele cazuri, confirmate suplimentar prin pirosecvențierea polimorfismelor mononucleotidice la codonii 167, 198 și 200 ai genei β 1-tubulinei. În plus, în unele cazuri a fost observată rezistență multiplă când au fost testate diferite substanțe antihelmintice, precum levamisolul, ivermectina sau moxidectina.

Numeroase publicații au raportat o eficacitate insuficientă după administrarea orală a albendazolului în doze de 3,75–5 mg/kg greutate corporală la ovine în ultimii 15 ani. Aceste constatări indică prezența rezistenței la antihelmintice la nematodele gastrointestinale din întreaga Europă, aceasta fiind detectată frecvent în zonele în care au fost efectuate studiile. Cu toate acestea, se recunoaște că a existat o tendință de selectare preferențială a fermelor individuale cu suspiciune de rezistență antihelmintică, iar eforturile de cercetare au fost orientate predominant către Europa de Vest. Regiunile din Europa de Est par să fie subreprezentate; nu se poate concluziona însă că nu există probleme potențiale legate de eficacitatea insuficientă împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine în aceste regiuni ale Europei, ci mai degrabă că această situație se datorează lipsei datelor provenite din aceste zone. Întrucât datele provenite din monitorizarea continuă sunt limitate din cauza investigațiilor costisitoare și consumatoare de forță de muncă, precum și a gradului variabil de conformare a fermierilor, datele privind rezistența în condiții de teren sunt reduse și este posibil să nu reflecte pe deplin „situația reală” privind eficacitatea tratamentelor antihelmintice cu albendazol la ovine în condiții de teren.

Pentru evaluarea datelor, trebuie remarcat că eficacitatea a fost calculată în principal doar pe baza FECRT în toate studiile. Deși FECRT este adecvat pentru a stabili lipsa eficacității în condiții de teren, determinarea rezistenței trebuie confirmată în mod ideal prin investigații, cum ar fi pirosecvențierea pentru detectarea polimorfismelor mononucleotidice responsabile. În studiile în care pirosecvențierea a fost efectuată în urma FECRT, datele *in vivo* au fost confirmate. Rezistența la benzimidazol a fost detectată la pozițiile codonilor 167 (8 %) și 200 (92 %) ai genei beta-tubulinei izotip 1 la *H. contortus*, la pozițiile codonilor 198 (47 %) și 200 (43 %) la *T. circumcincta* și la poziția 200 (100 %) la *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Cu toate acestea, astfel cum s-a menționat mai sus, în majoritatea studiilor, doar rezultatele FECRT au stat la baza evaluării eficacității și rezistenței. Ghidul *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* (Kaplan *et al.*, 2023)³² a specificat condițiile care trebuie îndeplinite pentru formularea concluziilor privind rezistența antihelmintică pe baza eficacității insuficiente calculate pe baza FECRT. Aceste condiții includ dozarea și administrarea corespunzătoare, utilizarea unui produs medicinal veterinar depozitat corespunzător și utilizat în perioada de valabilitate, prelevarea probelor de la aceleași animale atât înainte, cât și după tratament, la un interval adecvat, etichetarea și depozitarea corectă a probelor de materii fecale proaspete, utilizarea unei metode adecvate pentru determinarea numărului de ouă din materii fecale în vederea calculării FECR și aplicarea unor tehnici de laborator corespunzătoare, demonstrarea anterioară a eficacității medicamentului testat împotriva paraziților țintă la doza testată, disponibilitatea unui număr suficient de animale și de ouă eliminate, utilizarea unor metode statistice adecvate și garantarea calității antihelminticului. Majoritatea acestor standarde sunt în concordanță cu bunele practici veterinare și, deși acest lucru nu este menționat explicit, se presupune că aceste condiții au fost, prin urmare, îndeplinite în studiile cu un produs medicinal veterinar. În consecință, rezultatele bazate pe

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.

FECRT sunt considerate valabile și adecvate pentru detectarea rezistenței în condiții de teren (dacă au fost îndeplinite condițiile). Deși, pe baza rezultatelor studiului menționat anterior, rezistența la antihelmintice a fost confirmată prin utilizarea FECRT, trebuie avut în vedere că, pentru obținerea unor rezultate fiabile, este nevoie ca cel puțin 25 % din populația de helminți să fie rezistentă; prin urmare, nivelurile inițiale scăzute de rezistență pot rămâne nedetectate. În pofida limitărilor FECRT, aceasta este o metodă de diagnostic consacrată, aplicabilă în condiții de teren.

Cu toate acestea, când erau disponibile date, constatările au fost îngrijorătoare. În ultimii 15 ani, la nivel european s-a observat o creștere a frecvenței dezvoltării rezistenței, după cum se explică în detaliu mai jos. Această situație este deosebit de problematică având în vedere numărul limitat de clase de antihelmintice autorizate pentru tratamentul infecțiilor cu nematode gastrointestinale la ovine (benzimidazoli, lactone macrociclice, imidazotiazoli, derivați de amino-acetonitril, salicilanilidă). În plus, mai multe studii au documentat rezistența multiplă la toate substanțele active testate (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), limitând semnificativ alternativele terapeutice. Acest lucru a fost demonstrat în studiul german la nivel național realizat de Voigt *et al.*, 2022¹², în care s-a demonstrat că utilizarea benzimidazolilor sau a lactonelor macrociclice împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine a dus la un nivel de eficacitate sub pragul necesar de ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ au oferit o imagine de ansamblu asupra prevalenței la nivel mondial a rezistenței la antihelmintice la diferite specii țintă. Deși această procedură de sesizare s-a axat pe eficacitatea albendazolului la ovine în Europa, rezultatele extrem de insuficiente în materie de eficacitate și rezistența multiplă la medicamente în țările din afara Europei sunt îngrijorătoare. Deși nivelurile de prevalență a rezistenței din Europa au fost descrise ca fiind mult mai scăzute în comparație cu alte continente și țări, rezistența la benzimidazol este foarte răspândită. Potențiala subdozare, utilizarea repetată a aceleiași clase de substanțe și numărul inadecvat de helminți sensibili menținuți în cadrul unei populații de tip „*in refugia*” au dus la dezvoltarea rezistenței. Prin urmare, se observă că situația rezistenței la benzimidazoli este foarte diferită la nivel mondial; cu toate acestea, numai datele europene au fost luate în considerare în această procedură de sesizare.

În plus, un deținător al autorizației de comercializare a prezentat o imagine de ansamblu asupra rapoartelor de farmacovigilență privind suspiciunile de lipsă a eficacității preconizate (*lack of expected efficacy* – LEE) împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovinele tratate cu un produs medicinal veterinar albendazol la nivel mondial în perioada 1 ianuarie 2015–31 decembrie 2024. Cu toate acestea, din cauza informațiilor limitate furnizate în aceste rapoarte (privind confirmarea infestării înainte de tratament, confirmarea infestării pe baza semnelor clinice mai degrabă decât prin metode parazitologice, lipsa informațiilor referitoare la tratamente suplimentare, momentul exact al evaluării succesului tratamentului și, implicit, imposibilitatea de a stabili dacă paraziții detectați după tratament s-au datorat unei eficacități insuficiente sau unei reinfestări), nu s-a putut confirma o asociere cu rezistența la antihelmintice pe baza datelor de farmacovigilență prezentate de acest deținător al autorizației de comercializare. În plus, deși nu erau disponibile alte date de farmacovigilență de la companiile care raportează eficacitate redusă, trebuie remarcat că datele de farmacovigilență pot oferi doar indicii privind posibila rezistență; amploarea reală din teren poate fi mult mai mare, dar rămâne nedetectată din cauza subraportării acestor evenimente..

În general, CVMP a concluzionat că, deși dovezile disponibile demonstrează variabilitate între regiuni, tratamente și raportările privind lipsa eficacității, datele cumulative indică o lipsă a eficacității

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.

consecvente la dozele recomandate de 3,75–5 mg/kg greutate corporală la ovine, împreună cu indicii privind o posibilă rezistență la antihelmintice. Datele obținute în aceste studii nu au atins întotdeauna pragul de eficacitate de ≥ 90 % recomandat pentru prevenirea dezvoltării rezistenței. Deși detectarea rezistenței prezintă dificultăți metodologice, există dovezi că, la dozele recomandate menționate anterior, apar eșecuri terapeutice, după cum demonstrează publicațiile științifice și rapoartele de farmacovigilență. Prin urmare, CVMP a considerat că ar fi nevoie de doze mai mari pentru a atinge un nivel uniform și sigur de eficacitate în condițiile de teren actuale.

Date despre eficacitate după tratamentul cu doze de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală sau mai mari împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale în Europa, din 2011

Pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale la ovine în Statele Unite se recomandă o doză de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală (Plumb, ediția a 6-a). În Europa, împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine sunt autorizate numai câteva produse medicinale veterinare care conțin albendazol, cu doze de 7,5 mg/kg greutate corporală sau mai mari. În studiul Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, eficacitatea adecvată a fost confirmată după administrarea unei doze de 7,5 mg de albendazol per kg de greutate corporală în zece ferme de ovine infectate în mod natural din Spania. În plus, frecvențele alelei, care corespund rezistenței la benzimidazol, au fost detectate înainte și după tratament la *T. circumcincta* și *T. colubriformis*. SNP200 a fost prezent în *T. colubriformis* în mai multe ferme și cu frecvență mare înainte (între 48,5 și 87,8 %) și după tratamentul cu albendazol (medie la efectivele pozitive=95,1 %), cu excepția unei ferme în care s-a atins o eficacitate mare, între 98,5 și 100 %. Este interesant de observat că ferma cu cea mai mică eficacitate (91,4 %) a avut o frecvență foarte mică a polimorfismelor mononucleotidice înainte și după tratament, ceea ce nu a corelat cu rezultatele fermelor cu o prevalență mai mare a polimorfismelor mononucleotidice care au avut rate mai mari de eficacitate. În toate celelalte ferme cu eficacitate excelentă, prevalența polimorfismelor mononucleotidice a crescut în rândul larvelor supraviețuitoare individuale. Rezultatele au arătat că s-a obținut o eficacitate foarte mare, de aproape 100 %, cu doza de 7,5 mg/kg greutate corporală, indiferent de gradul de prevalență a polimorfismelor mononucleotidice înainte de tratament.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ au publicat un studiu în care a fost evaluată comparativ eficacitatea terapeutică a albendazolului administrat în doză de 7,5 mg/kg greutate corporală, pe cale orală (p.o.), și a ivermectinei administrate subcutanat (s.c.) în doză de 0,2 mg/kg greutate corporală împotriva nematodelor gastrointestinale la 40 de ovine din România, după raportarea unei creșteri a rezistenței în zona geografică respectivă. Chiar dacă nu s-a descris în detaliu riscul de rezistență la nivelul fermei, la nivel de grup au fost atinse eficacități adecvate de 99,84 % după tratamentul cu albendazol și de 99,73 % după tratamentul cu ivermectină.

Babják *et al.*, 2023³⁶ au raportat lipsa eficacității albendazolului administrat la 5 mg/kg greutate corporală (ca doză unică sau divizată în două administrări la interval de 6 ore), a albendazolului administrat la 10 mg/kg greutate corporală ca doză unică și a ivermectinei administrate la 0,2 mg/kg greutate corporală, într-o fermă de ovine din Slovacia cu rezistență mare la tratament. Acest studiu a identificat, de asemenea, rezistența multiplă a nematodelor gastrointestinale la ovine. În a doua fază a studiului, s-a obținut o eficacitate de 100 % după administrarea levamisolului, posibil ca urmare a indisponibilității acestei substanțe active pe piața locală pentru o perioadă îndelungată și, implicit, a lipsei expunerii nematodelor la levamisol.

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

Deși sunt disponibile doar câteva publicații, studiile realizate de Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ și Babják³⁶ ilustrează în ce cazuri creșterea dozei de albendazol ar fi benefică și în ce cazuri ajustarea dozei nu ar mai avea niciun efect asupra eficacității. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ au arătat că, în pofida unei frecvențe de 48,5 – 87,8 % a SNP200 în *T. colubriformis* înainte de tratament, doza de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală a atins o eficacitate foarte mare, de aproape 100 %, în aproape toate grupurile. Se observă că frecvențele nematodelor rezistente au fost mai mari după tratament în comparație cu frecvențele anterioare tratamentului, fapt confirmat de Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Acest aspect este relevant deoarece, la doze mai mici, nematodele rezistente, cu sensibilitate mai mică, vor supraviețui tratamentului. În schimb, la doze mai mari, aceste nematode vor fi omorâte, iar supraviețuirea se va limita în principal la paraziții rezistenți, dacă există. Ca urmare, frecvența nematodelor rezistente va fi mai mare după tratament decât înaintea lui, deoarece supraviețuiesc numai nematodele rezistente. Pentru a preveni dezvoltarea unei populații rezistente după tratament, diluarea populației rezistente prin intermediul unei populații sensibile este esențială. Prin urmare, strategiile destinate menținerii paraziților sensibili *in refugia*, de exemplu, prin tratament selectiv țintit (*targeted selective treatment* – TST) sau prin strategii de management al pășunilor (de exemplu, mutarea animalelor pe o pășune nouă înainte de tratament), sunt utilizate pentru a obține un efect real de diluare a nematodelor rezistente rămase după tratament cu nematode sensibile provenite de pe pășune și sunt considerate măsuri esențiale pentru încetinirea dezvoltării rezistenței. Populația „*refugia*” este proporția din populația totală care nu este expusă la tratamente antihelmintice. Pot fi larve pe pășune și/sau helminți la animalele netratate. Prin urmare, dacă există un risc crescut de rezistență, trebuie utilizată doza maximă autorizată pentru a asigura cea mai bună eficacitate a tratamentului la animalele tratate, împreună cu strategii precum tratamentul selectiv țintit (TST) și gestionarea pășunilor. Acest lucru a fost demonstrat și de Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵, în vestul României, unde s-a raportat o rezistență crescută în zona geografică respectivă. Chiar dacă rezistența la nivelul fermei nu a fost descrisă în detaliu, doza crescută de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală a fost suficient de eficace. Babják *et al.* 2023³⁶ a demonstrat că, dacă rezistența a atins un anumit nivel, ajustarea dozei nu a avut niciun efect. În studiul respectiv, nivelul ridicat al rezistenței a fost confirmat prin date *in vitro* obținute în cadrul testului de eclozare a ouălor și al testului de dezvoltare larvară. La toate concentrațiile de tiabendazol testate, ouăle au eclozat (rată medie de eclozare >90 % la concentrația prag de 0,05 µg/ml tiabendazol), iar larvele s-au dezvoltat până la stadiul larvar L3 (aproximativ 50 % din larve la concentrația prag de 0,08 µg/ml tiabendazol). În plus, s-a confirmat o rezistență multiplă, care a demonstrat, de asemenea, o eficacitate insuficientă împotriva ivermectinei. În acest caz special, utilizarea levamisolului, care nu mai fusese administrat anterior, a demonstrat o eficacitate de 100 %. Acest scenariu ilustrează, pe de o parte, consecințele utilizării prea frecvente, timp de mai multe decenii, a unei anumite clase de antihelmintice și, pe de altă parte, că singura soluție pentru combaterea rezistenței este administrarea unei substanțe active aparținând unei clase cu un mecanism de acțiune diferit și care, în mod ideal, nu a mai fost utilizată anterior.

Rezumat general al CVMP privind eficacitatea/rezistența și doza recomandată

Dezvoltarea rezistenței este un proces complex, influențat de mulți factori. Din acest motiv, gestionarea riscului de rezistență implică o serie de măsuri intercorelate și este puțin probabil ca implementarea unei singure măsuri să fie suficientă.

Printre măsurile generale de control cunoscute, principalii factori implicați în întârzierea dezvoltării rezistenței sunt prevenirea subdozării, menținerea populațiilor susceptibile *in refugia*, monitorizarea parazitologică pentru stabilirea necesității tratamentului, evaluarea eficacității tratamentului și utilizarea unor tratamente antihelmintice cu eficacitate mare. Din cauza problemei bine cunoscute la nivel mondial privind rezistența nematodelor la benzimidazoli la rumegătoarele mici, această procedură de sesizare a fost inițiată pentru a evalua dacă dozele autorizate sau dozele de la limita inferioară a

intervalului de dozare (3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală) continuă să asigure o eficacitate suficientă împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine în condițiile de teren din Europa sau dacă este nevoie să se administreze o doză mai mare pentru obținerea unei eficacități adecvate.

Mai multe rapoarte publicate în întreaga Europă au demonstrat eficacitate insuficientă împotriva infestațiilor cu nematode gastrointestinale după administrarea de 3,75-3,8 sau 5 mg albendazol/kg greutate corporală la ovine și au indicat populații rezistente în teren. În cadrul acestei proceduri de sesizare au fost evaluate referințele furnizate de deținătorii autorizațiilor de comercializare, iar CVMP a efectuat o analiză independentă a literaturii de specialitate pentru a identifica dovezile disponibile privind potențialul beneficiu al administrării unor doze mai mari de albendazol în ceea ce privește eficacitatea în condițiile actuale de teren, fără compromiterea tolerabilității la ovine.

În concluzie, pe baza evaluării datelor disponibile, dovezile au susținut nevoia de ajustare a dozei de albendazol pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine. Deoarece raportările după administrarea unor doze de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală sau mai mari sunt limitate, din datele publicate nu s-a putut obține o concluzie definitivă. S-a observat însă că administrarea unor doze de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală a fost asociată cu eficacitate insuficientă în numeroase cazuri. Rezistența la albendazol poate fi un factor care contribuie la reducerea eficacității. Mai multe rapoarte demonstrează eficacitatea redusă a acestor doze mai mici, confirmând că rezistența a devenit o problemă semnificativă și persistentă în numeroase regiuni.

În plus, administrarea unor doze mai mari de albendazol determină valori C_{max} mai mari și o reducere mai pronunțată a încărcăturii parazitare cu nematode gastrointestinale. Un studiu de confirmare a dozei, realizat de unul din deținătorii autorizațiilor de comercializare implicați, a demonstrat că dozele mai mari (7,6 mg albendazol/kg greutate corporală) au fost suficient de eficace împotriva tulpinilor rezistente, în timp ce doza convențională nu a asigurat o eficacitate suficientă. Cu excepția cazurilor care au implicat o rezistență multiplă foarte avansată, cum sunt cele descrise de Babják *et al.* (2023)³⁶, nu au existat dovezi de eșec terapeutic după administrarea dozei de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală. În plus, doza de 7,5 mg/kg greutate corporală este doza stabilită în SUA pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine, iar studiile efectuate de Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ și Dărăbuș (2021)³⁵ au demonstrat o eficacitate apropiată de 100 % la această doză în Europa, în pofida prezenței raportate a nematodelor rezistente în primul studiu. Nu s-au identificat rapoarte care să demonstreze lipsa eficacității după administrarea dozei de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală sau a unor doze mai mari și, în prezent, nu există alte motive de îngrijorare, precum reducerea tolerabilității la speciile țintă, care să contraindica utilizarea unei doze de 7,5 mg/kg greutate corporală. Prin urmare, în conformitate cu principiile parazitologice de gestionare a riscului de dezvoltare a rezistenței la antihelmintice, trebuie utilizată doza maximă eficace, definită ca doza peste care nu se mai observă o creștere semnificativă a eficacității. Deși datele din Barrère *et al.*, 2012¹⁸ au arătat că administrarea intraruminală selectivă a unor doze mari de albendazol poate favoriza îmbogățirea genotipurilor rezistente de *H. contortus*, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, având în vedere eficacitatea de 94 % în urma tratamentului cu albendazol 45 mg/kg greutate corporală și, implicit, numărul limitat de nematode disponibile pentru genotipare, aspect menționat chiar de autori. În plus, rezultatele obținute de Leathwick și Luo (2017)²⁹ au arătat că utilizarea unor doze mai mici cu variabilitate mare are un impact mai mare asupra dezvoltării rezistenței la nivelul genetic în comparație cu dozele mai mari cu variabilitate mică.

Prin urmare, pentru a reduce la minimum riscul de dezvoltare a rezistenței la albendazol și pentru a asigura eficacitate maximă, CVMP a recomandat o doză de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine. Această ajustare optimizează eficacitatea fără a compromite siguranța și este în concordanță cu cele mai bune practici parazitologice pentru întârzierea rezistenței la antihelmintice.

În plus, datele au evidențiat că ajustarea dozei, în absența altor măsuri, nu este suficientă pentru controlul pe termen lung al rezistenței. Gestionarea durabilă a paraziților trebuie să includă strategii suplimentare, și anume prevenirea subdozării, menținerea refugului parazitar, tratamentul selectiv țintit și monitorizarea parazitologică de rutină. Aceste măsuri sunt esențiale pentru a încetini selectarea și răspândirea populațiilor de nematode rezistente. Prin urmare, CVMP a propus, de asemenea, modificarea în consecință a informațiilor referitoare la medicament (Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul) pentru produsele medicinale veterinare care intră în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare, pentru a include informații conforme cu ghidul CVMP de redactare a Rezumatului caracteristicilor produsului pentru produse medicinale veterinare antiparazitare (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Pentru detalii suplimentare privind modificările propuse de CVMP în RCP la punctul 3.4 *Atenționări speciale (modelul RCD v9.1)*/4.4 *Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă (modelul RCD v8.2)* și la punctul 3.9 *Căi de administrare și doze (modelul RCD v9.1)*/4.9 *Cantități de administrat și calea de administrare (modelul RCD v8.2)*, vezi anexa III.

Perioada de așteptare

Studiile privind depleția reziduurilor prezentate pentru produsele medicinale veterinare care conțin albendazol și care fac obiectul acestei proceduri de sesizare au demonstrat o eterogenitate considerabilă în ceea ce privește calitatea studiilor, dozele administrate (7,5; 10; 15; 16; 16,2 mg albendazol/kg greutate corporală), designul studiilor și metodele analitice de testare utilizate. În plus, rezultatele și concluziile desprinse din datele privind stabilirea perioadelor de așteptare sunt eterogene. Cu excepția a trei studii privind depleția reziduurilor în țesuturile comestibile și a unui studiu privind laptele, pentru care a fost furnizat doar un rezumat, majoritatea studiilor prezentate nu sunt conforme cu ghidurile de reglementare actuale (de exemplu, VICH GL48 și GL49). În special, s-au observat abateri în aspectele esențiale ale proiectului studiului (numărul de animale, intervalele de prelevare a probelor, greutatea corporală etc.) și metodele analitice de testare utilizate. În plus, nu au fost prezentate studii detaliate privind depleția reziduurilor pentru toate produsele medicinale veterinare vizate și, în unele cazuri, au fost furnizate doar rezumate sau publicații care nu conțineau informațiile esențiale pentru evaluare. În unele cazuri, datele despre reziduuri furnizate au fost predominant sub limita de cuantificare sau detectare (LOQ/LOD), ceea ce împiedică analiza statistică a perioadelor de așteptare.

Evaluarea datelor privind reziduurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de comercializare nu a oferit informații suplimentare despre perioadele de așteptare în cadrul autorizațiilor de comercializare existente. Datele disponibile nu au sugerat că perioadele de așteptare autorizate prezintă un risc pentru siguranța consumatorilor.

Datele despre reziduuri prezentate de deținătorii autorizațiilor de comercializare au fost solicitate și evaluate de CVMP în contextul acestei sesizări, în anticiparea unei potențiale recomandări a unui nou regim de dozare. Cu toate acestea, întrucât doza recomandată de CVMP pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale este deja autorizată pentru o indicație diferită pentru toate produsele medicinale veterinare vizate (adică nu a fost recomandată nicio doză neautorizată anterior), CVMP a concluzionat că, prin urmare, nu este de așteptat ca doza recomandată să dea naștere unor motive de îngrijorare suplimentare cu privire la siguranța consumatorilor sau să necesite modificări ale perioadelor de așteptare stabilite.

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

Siguranța animalelor țintă

Deținătorii autorizațiilor de comercializare vizați au prezentat un set amplu de date privind siguranța animalelor țintă la ovine. Un deținător al autorizației de comercializare a prezentat date proprii și Raportul de sinteză al CVMP din 2004 privind albendazolul (extrapolare la toate rumegătoarele), iar alt deținător al autorizației de comercializare a făcut trimitere la literatura de specialitate publicată și a prezentat un rezumat cuprinzător care a abordat potențialele îngrijorări privind siguranța la specia țintă.

Studiile disponibile privind siguranța animalelor țintă acoperă administrări unice de albendazol la doze de până la 500 mg/kg greutate corporală. La ovine, administrarea unei doze unice de albendazol de până la 37,5 mg/kg greutate corporală a fost bine tolerată. Chiar și la niveluri de supradozaj de 100 mg/kg greutate corporală, albendazolul a fost bine tolerat, fără să se raporteze anomalii patologice macroscopice sau modificări histopatologice. Cu toate acestea, administrarea dozelor de 200 sau 500 mg/kg greutate corporală a fost asociată cu depășirea marjei de siguranță a albendazolului, fiind raportate mortalități de până la 100 %.

Siguranța reproductivă a fost investigată în trei studii (pentru care au fost furnizate doar rezumate), în care oile au fost tratate cu doze de până la 15 mg/kg greutate corporală. În două din aceste studii nu s-au observat anomalii la miei și nu s-au raportat diferențe în ratele de fătare comparativ cu grupul de control netratat. Cu toate acestea, într-unul din aceste studii, ovinele au fost tratate în diferite stadii de gestație, fiind raportate unele evenimente adverse rare, inclusiv anomalii congenitale și o incidență mai mare a mieilor născuți morți.

În plus, studiile de dezvoltare la ovine au evidențiat malformații, inclusiv defecte viscerale, craniofaciale și osoase (Raportul de sinteză al CVMP, 2004). Cu toate acestea, produsele medicinale veterinare care conțin albendazol includ o contraindicație corespunzătoare care precizează că albendazolul este contraindicat la animalele gestante, astfel încât acest aspect este considerat ca fiind gestionat adecvat. Fertilitatea berbecilor a fost, de asemenea, investigată la doze de albendazol de până la 15 mg/kg greutate corporală, fără efecte asupra calității spermei (studiu de fertilitate la berbeci, 1977).

Într-un studiu suplimentar de siguranță la specia țintă, două grupuri de câte șase ovine în vârstă de 9 luni au primit de trei ori doza recomandată de 7,5 mg/kg greutate corporală, iar un al treilea grup a primit de cinci ori doza recomandată (22,5 și, respectiv, 37,5 mg/kg greutate corporală) a unui produs medicinal veterinar care conține albendazol. Nu au fost raportate efecte secundare sau reacții adverse după examinarea la 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 și 120 de ore după tratament (a fost furnizat doar rezumatul).

Deși studiile de toleranță disponibile la specia țintă sunt vechi, au fost evaluate doze mult mai mari decât cele autorizate și nu s-au observat semne de intoleranță. Acest lucru demonstrează o marjă largă de siguranță, atribuită afinității selective mai mari a albendazolului pentru β -tubulina parazitară decât pentru β -tubulina a mamiferelor.

În general, CVMP a concluzionat că recomandarea unei doze de 7,5 mg/kg greutate corporală pentru utilizarea la specia de animale țintă ovine nu prezintă niciun motiv de îngrijorare cu privire la siguranța animalelor țintă. Această concluzie este susținută și de faptul că doza de 7,5 mg/kg greutate corporală este deja autorizată pentru tratamentul *Fasciola hepatica* la ovine pentru toate produsele medicinale veterinare vizate de această procedură de sesizare.

Siguranța utilizatorilor

Deținătorul autorizației de comercializare nu a prezentat studii toxicologice care să abordeze siguranța utilizatorilor și nici o evaluare revizuită a riscurilor pentru utilizatori, deoarece acest lucru nu a făcut obiectul întrebărilor adresate de CVMP în cadrul acestei proceduri de sesizare. Cu toate acestea, aspectele privind siguranța care trebuie luate în considerare în cadrul evaluării raportului beneficiu-risc pentru produsele medicinale veterinare includ siguranța utilizatorului.

Având în vedere că doza recomandată de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală la ovine pentru infestarea cu nematode gastrointestinale este deja autorizată pentru toate produsele medicinale veterinare vizate de această procedură de sesizare pentru o indicație diferită (și anume pentru tratamentul infestării cu trematode hepatice la ovine), siguranța utilizatorului a fost deja evaluată și face obiectul autorizațiilor existente referitoare la produs. Prin urmare, nu se preconizează alte motive de îngrijorare cu privire la siguranța utilizatorilor în legătură cu mărirea dozei la 7,5 mg/kg greutate corporală pentru tratamentul infestării cu nematode gastrointestinale.

Siguranța mediului

Au fost primite răspunsuri din partea a trei deținători ai autorizațiilor de comercializare, care au transmis o evaluare a riscurilor pentru mediu (ERA), împreună cu studiile și referințele aferente. Datele prezentate au fost evaluate de CVMP din punct de vedere al validității științifice și al conformității cu cerințele de reglementare privind studiile și evaluarea riscurilor pentru mediu, conform ghidurilor în vigoare. Prin urmare, numai datele provenite din studii fiabile și valabile care îndeplinesc aceste criterii au fost utilizate în evaluarea CVMP.

Pe baza datelor furnizate de deținătorii autorizațiilor de comercializare, nu a fost identificat niciun risc pentru mediul acvatic; s-a identificat însă un risc pentru mediul terestru și, în special, pentru fauna coprofagă, ca urmare a utilizării albendazolului la ovine, conform regimului de dozare recomandat în această procedură (7,5 mg/kg greutate corporală, doză unică).

Datele privind evaluarea riscurilor pentru mediu (ERA) furnizate de deținătorii autorizațiilor de comercializare au fost evaluate de CVMP, întrucât au fost solicitate în contextul acestei sesizări, în eventualitatea în care Comitetul ar recomanda un nou regim de dozare. Cu toate acestea, întrucât doza recomandată de CVMP pentru indicațiile gastrointestinale este deja autorizată pentru toate produsele medicinale veterinare în cauză, pentru altă indicație (și anume nu a fost recomandată nicio doză neautorizată anterior), CVMP nu a analizat în continuare datele ERA în cadrul acestei proceduri și a concluzionat că nu s-au identificat riscuri noi pentru mediu, dincolo de cele deja cunoscute, pentru doza propusă.

Raportul beneficiu-risc

Beneficiul terapeutic direct

Albendazolul este un agent antihelmintic cu spectru larg, bine stabilit, aparținând clasei benzimidazolilor. Modul său de acțiune este bine caracterizat și constă în legarea selectivă de β -tubulină la nivelul helminților sensibili, ceea ce duce la perturbarea formării microtubulilor, inhibarea captării glucozei, epuizarea rezervelor energetice și moartea parazitului.

Este utilizat pentru tratamentul unei varietăți de infecții parazitare intestinale, incluzând infecții cu nematode gastrointestinale, nematode pulmonare, cestode și trematode hepatice adulte.

Produsele medicinale veterinare care conțin albendazol, care fac obiectul acestei sesizări, au fost utilizate timp de decenii la ovine pentru tratamentul eficace al unei game largi de infecții cu nematode gastrointestinale.

Beneficii suplimentare

Produsele medicinale veterinare care conțin albendazol sunt bine tolerate, fără să cauzeze evenimente adverse sistemice grave la specia de animale țintă ovine.

Evaluarea riscurilor

Calitatea nu a fost inclusă în obiectul acestei proceduri de sesizare și, prin urmare, nu a fost evaluată în mod specific.

Pentru produsele medicinale veterinare implicate în această procedură de sesizare, s-a identificat un risc care indică un regim de dozare necorespunzător, și anume doze prea mici în raport cu indicația lor împotriva nematodelor gastrointestinale.

Riscul unui regim de dozare necorespunzător este interconectat cu un risc crescut de rezistență la antihelmintice. Rezistența la albendazol este bine documentată.

În ansamblu, pe baza datelor disponibile, se preconizează că ajustarea dozei la 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală la ovine, pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale în contextul îngrijorărilor privind rezistența, nu va avea niciun impact asupra siguranței animalelor țintă, asupra siguranței utilizatorilor sau a consumatorilor și nici nu va genera îngrijorări noi privind siguranța mediului. Această concluzie este susținută și de faptul că doza de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală este deja autorizată pentru toate produsele medicinale veterinare vizate pentru altă indicație, adică pentru tratamentul *Fasciola hepatica* la ovine.

Măsuri de gestionare sau de reducere la minimum a riscurilor

Prin ajustarea dozei la 7,5 mg de albendazol per kg de greutate corporală la ovine pentru tratamentul infestării cu nematode gastrointestinale, riscurile legate de lipsa eficacității sunt reduse, iar dezvoltarea rezistenței la antihelmintice este considerată întârziată.

Alte măsuri de gestionare a riscurilor sunt includerea de avertismente în informațiile referitoare la produs pentru a indica strategii suplimentare, inclusiv prevenirea subdozării, menținerea refugiului parazitar, tratamentul selectiv țintit și monitorizarea parazitologică de rutină. Aceste măsuri sunt esențiale pentru a încetini selectarea și răspândirea populațiilor de nematode rezistente.

În plus, având în vedere că doza recomandată de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală este deja autorizată la toate produsele medicinale veterinare vizate pentru altă indicație, nu au fost considerate necesare măsuri suplimentare de reducere a riscurilor în ceea ce privește siguranța consumatorilor, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului sau siguranța mediului.

Măsurile de reducere a riscurilor deja existente în informațiile referitoare la produs pentru produsele medicinale veterinare vizate vor rămâne în vigoare.

Evaluarea raportului general beneficiu-risc

Produsele medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, sub formă de suspensie orală, sunt considerate eficace împotriva diferiților paraziți la ovine.

Albendazolul este un agent antihelmintic cu spectru larg, aparținând clasei benzimidazolilor. Ca toate antihelminticele, albendazolul trebuie utilizat cu prudență și numai când este necesar din punct de vedere medical. În plus, trebuie evitate utilizările inutile, perioadele de tratament excesiv de lungi și subdozarea.

În general, în urma evaluării tuturor datelor disponibile, CVMP a concluzionat că, în condițiile actuale de teren din Europa, dozele de albendazol autorizate sau limitele de doză mai mici, de 3,75-5,0 mg/kg greutate corporală, pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine nu mai asigură o eficacitate consecventă și fiabilă și pot contribui la dezvoltarea suplimentară a rezistenței la albendazol. În consecință, se consideră necesară ajustarea dozei la 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală pentru a asigura un tratament eficient în indicația menționată mai sus și pentru a contribui la întârzierea dezvoltării rezistenței la antihelmintice.

În plus, se recomandă includerea atenționărilor corespunzătoare în informațiile referitoare la produs ca măsură complementară de gestionare a riscurilor pentru a atenua și mai mult apariția și răspândirea populațiilor de nematode rezistente.

Doza recomandată de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală este deja autorizată pentru altă indicație la toate produsele medicinale veterinare vizate și nu s-au identificat riscuri noi în ceea ce privește siguranța animalelor țintă, siguranța consumatorilor, siguranța utilizatorilor sau protecția mediului.

Concluzia privind raportul risc-beneficiu

Pe baza analizei motivelor sesizării și a datelor disponibile, inclusiv cele prezentate de deținătorii autorizațiilor de comercializare, CVMP a concluzionat că, în cazul produselor medicinale veterinare vizate, raportul general risc-beneficiu rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate a fi introduse în informațiile referitoare la produs (vezi anexa III).

Motive pentru modificarea informațiilor referitoare la produs (a rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului)

Întrucât:

- CVMP a evaluat procedura de sesizare în temeiul articolului 82 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru produsele medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensie orală, cu doze sau limite inferioare de dozare de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală, în vederea asigurării unei eficacități adecvate împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine, limitând în același timp riscul de rezistență la albendazol.
- CVMP a evaluat datele disponibile care susțin regimul de dozare, depleția reziduurilor, riscul pentru mediu, siguranța la nivelul speciei țintă și riscul de rezistență la antiparazitare.
- CVMP a remarcat că produsele medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, sub formă de suspensie orală pentru ovine, sunt autorizate de zeci de ani.
- CVMP a considerat că albendazolul este o substanță antihelmintică cu spectru larg din clasa benzimidazolilor. Produsele medicinale veterinare care conțin albendazol se utilizează pe scară largă de zeci de ani la bovine, ovine, caprine, porcine, iepuri, păsări, câini și pisici. La rumegătoare, în special la ovine, produsele medicinale veterinare care conțin albendazol sunt utilizate pentru tratamentul infestațiilor cu nematode gastrointestinale, nematode pulmonare, cestode și trematode hepatice adulte. Cu toate acestea, în întreaga Europă a fost raportată apariția rezistenței la benzimidazoli la nematodele gastrointestinale care afectează ovinele.

- CVMP a analizat regimul de dozare (doza, intervalul de administrare și durata tratamentului) adecvat pentru produsele medicinale veterinare cu doze sau limite inferioare de dozare de 3,75–5 mg albendazol/kg greutate corporală, pentru a asigura eficacitatea adecvată împotriva nematodelor gastrointestinale la ovine, limitând în același timp riscul de rezistență la albendazol.
- Având în vedere considerațiile de mai sus și pe baza datelor disponibile, CVMP a concluzionat că trebuie revizuite dozele pentru produsele medicinale veterinare vizate.
- Pentru a reduce la minimum riscul de dezvoltare a rezistenței la albendazol și pentru a asigura eficacitate maximă, CVMP a recomandat doza de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine. Această ajustare optimizează eficacitatea fără a compromite siguranța și este în concordanță cu cele mai bune practici parazitologice pentru întârzierea apariției rezistenței la antihelmintice.
- Se preconizează că ajustarea dozei la 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală la ovine, pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale în contextul îngrijorărilor privind rezistența, nu va avea niciun impact asupra siguranței animalelor țintă, asupra siguranței utilizatorilor sau a consumatorilor și nici nu va genera noi îngrijorări privind siguranța mediului. Această concluzie este susținută și de faptul că doza de 7,5 mg albendazol/kg greutate corporală este deja autorizată pentru toate produsele medicinale veterinare vizate pentru altă indicație, adică pentru tratamentul *Fasciola hepatica* la ovine.
- CVMP a considerat că este benefic să se includă informații suplimentare în informațiile referitoare la produs, și anume atenționări adecvate ca măsură complementară de gestionare a riscurilor, pentru a reduce și mai mult apariția și răspândirea populațiilor de nematode rezistente.

Avizul CVMP

În consecință, CVMP consideră că raportul risc-beneficiu al produselor medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensie orală pentru ovine, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aduse informațiilor despre produs, astfel cum sunt descrise în anexa III.

Prin urmare, CVMP recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare care conțin albendazol ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensie orală pentru ovine.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

Notă:

Aceste modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

Informațiile existente referitoare la produs se modifică (prin inserarea, înlocuirea sau ștergerea textului, după caz) pentru a reflecta formulările convenite, astfel cum se prevede mai jos.

A. Rezumatul caracteristicilor produsului

3.4 Atenționări speciale (modelul RCD v9.1)/**4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă** (modelul RCD v8.2)

Adăugați următoarea recomandare pentru toate produsele medicinale veterinare și, acolo unde este cazul, înlocuiți formulările existente depășite cu acest text:

Utilizarea inutilă a produselor medicinale veterinare antiparazitare poate mări presiunea de selecție pentru apariția rezistenței și poate duce la reducerea eficacității. Decizia de utilizare a produsului medicinal veterinar trebuie să se bazeze pe confirmarea speciei parazitare și a încărcăturii sau pe evaluarea riscului de infecție pe baza caracteristicilor epidemiologice, pentru fiecare efectiv de animale.

Utilizarea repetată pe o perioadă îndelungată, în special când se utilizează aceeași clasă de substanțe, mărește riscul de dezvoltare a rezistenței. În cadrul unui efectiv, menținerea populațiilor susceptibile *in refugia* este esențială pentru reducerea acestui risc. Trebuie evitate tratamentele administrate sistematic la intervale fixe, precum și tratamentul întregului efectiv de animale. În schimb, dacă este posibil, trebuie tratate numai anumite animale sau subgrupe (tratament selectiv țintit). Acest lucru trebuie combinat cu măsuri adecvate de management al efectivelor și al pășunilor. Pentru fiecare efectiv trebuie solicitate recomandări specifice de la medicul veterinar responsabil.

Rezistența la benzimidazoli (care include albendazolul) a fost raportată la *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* și *Trichostrongylus* spp. la rumegătoarele mici din întreaga Europă. La *H. contortus* a fost raportată rezistență multiplă la benzimidazoli, imidazotiazoli și lactone macrociclice, precum și rezistență încrucișată la întreaga clasă a benzimidazolilor.

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să țină cont de informațiile locale disponibile privind susceptibilitatea paraziților țintă.

Se recomandă investigarea suplimentară a cazurilor suspectate de rezistență, utilizând metode de diagnostic adecvate (de exemplu, *Faecal Egg Count Reduction Test* – FECRT).

Rezistența confirmată trebuie raportată deținătorului autorizației de comercializare sau autorităților competente.

3.9 Căi de administrare și doze (modelul RCD v9.1)/**4.9 Cantități de administrat și calea de administrare** (modelul RCD v8.2)

Înlocuiți, în toate produsele medicinale veterinare, regimul actual de dozare pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine, cu următoarea formulare:

Ovine:

Nematode gastrointestinale: 7,5 mg de albendazol per kg de greutate corporală într-un singur tratament.

În cazul în care sunt detaliate tipuri specifice de nematode în informațiile referitoare la produs pentru anumite produse medicinale veterinare, acestea trebuie păstrate.

Dacă este cazul, trebuie menținute recomandările specifice privind regimul de dozare pentru trematode hepatice și nematode pulmonare.

Adăugați următoarea recomandare pentru toate produsele medicinale veterinare și, acolo unde este cazul, înlocuiți formulările existente depășite cu acest text:

Subdozajul poate să ducă la o utilizare ineficăce și să favorizeze dezvoltarea rezistenței.

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală.

Precizia dispozitivului de dozare trebuie verificată cu atenție.

C. Prospect

6. Atenționări speciale (modelul QRD v9.0) / **12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)** (modelul QRD v8.2)

Atenționări speciale: (modelul RCD v9.0)/Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă: (modelul RCD v8.2)

Adăugați următoarea recomandare pentru toate produsele medicinale veterinare și, acolo unde este cazul, înlocuiți formulările existente depășite cu acest text:

Utilizarea inutilă a produselor medicinale veterinare antiparazitare poate mări presiunea de selecție pentru apariția rezistenței și poate duce la reducerea eficacității. Decizia de utilizare a produsului medicinal veterinar trebuie să se bazeze pe confirmarea speciei parazitare și a încărcăturii sau pe evaluarea riscului de infecție pe baza caracteristicilor epidemiologice, pentru fiecare efectiv de animale.

Utilizarea repetată pe o perioadă îndelungată, în special când se utilizează aceeași clasă de substanțe, mărește riscul de dezvoltare a rezistenței. În cadrul unui efectiv, menținerea populațiilor susceptibile *in refugia* este esențială pentru reducerea acestui risc. Trebuie evitate tratamentele administrate sistematic la intervale fixe, precum și tratamentul întregului efectiv de animale. În schimb, dacă este posibil, trebuie tratate numai anumite animale sau subgrupe (tratament selectiv țintit). Acest lucru trebuie combinat cu măsuri adecvate de management al efectivelor și al pășunilor. Pentru fiecare efectiv trebuie solicitate recomandări specifice de la medicul veterinar responsabil.

Rezistența la benzimidazoli (care include albendazolul) a fost raportată la *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* și *Trichostrongylus* spp. la rumegătoarele mici din întreaga Europă. La *H. contortus* a fost raportată rezistență multiplă la benzimidazoli, imidazotiazoli și lactone macrociclice, precum și rezistență încrucișată la întreaga clasă a benzimidazolilor.

Utilizarea acestui produs medicinal veterinar trebuie să țină cont de informațiile locale disponibile privind susceptibilitatea paraziților țintă.

Se recomandă investigarea suplimentară a cazurilor suspectate de rezistență, utilizând metode de diagnostic adecvate (de exemplu, *Faecal Egg Count Reduction Test* – FECRT).

Rezistența confirmată trebuie raportată deținătorului autorizației de comercializare sau autorităților competente.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare (modelul RCD v9.0) / **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE** (modelul RCD v8.2)

Înlocuiți, în toate produsele medicinale veterinare, regimul actual de dozare pentru tratamentul nematodelor gastrointestinale la ovine, cu următoarea formulare:

Ovine:

Nematode gastrointestinale: 7,5 mg de albendazol per kg de greutate corporală într-un singur tratament.

În cazul în care sunt detaliate tipuri specifice de nematode în informațiile referitoare la produs pentru anumite produse medicinale veterinare, acestea trebuie păstrate.

Dacă este cazul, trebuie menținute recomandările specifice privind regimul de dozare pentru trematode hepatice și nematode pulmonare.

Adăugați următoarea recomandare pentru toate produsele medicinale veterinare și, acolo unde este cazul, înlocuiți formulările existente depășite cu acest text:

Subdozajul poate să ducă la o utilizare ineficace și să favorizeze dezvoltarea rezistenței.

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală.

Precizia dispozitivului de dozare trebuie verificată cu atenție.