

Príloha I

Zoznam vnútroštátne registrovaných veterinárnych liekov

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Rakúsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Bulharsko	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Bulharsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Bulharsko	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Bulharsko	Sudachim Ltd.,	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok,	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria					ovce, kozy	
Bulharsko	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Bulharsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Chorvátsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Chorvátsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Chorvátsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Cyprus	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
Cyprus	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Cyprus	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Česká republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Česká republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie
Česká republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Česká republika	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Česká republika	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Česká republika	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Danemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Danemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Estonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Francúzsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Francúzsko	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce, kozy	perorálne použitie
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Nemecko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Grécko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok (calf), ovce, kozy	perorálne použitie
Grécko	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Grécko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Grécko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Grécko	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Grécko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok (calf), ovce, kozy	perorálne použitie
Grécko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Grécko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok (calf), ovce, kozy	perorálne použitie
Grécko	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
Grécko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
Maďarsko	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	perorálna suszpenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Maďarsko	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	perorálna suszpenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Maďarsko	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	perorálna suszpenzia	ovce	perorálne použitie
Maďarsko	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	perorálna suszpenzia	ovce	perorálne použitie
Maďarsko	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorálna suszpenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road,	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland						
Írsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Lotyšsko	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Lotyšsko	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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Litva	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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Litva	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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Nórsko	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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Poľsko	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Poľsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Poľsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Portugalsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Portugalsko	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanado 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie
Portugalsko	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	perorálna suspenszia	ovce, kozy	perorálne použitie
România	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
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	perorálna suspensia	ovce	perorálne použitie
România	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce, kozy, wild ruminants	perorálne použitie
România	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
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	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
România	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspensia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
	Barcelona Spain						
România	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
România	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy, camel	perorálne použitie
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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
România	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Slovenská republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenszia	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovenská republika	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Slovenská republika	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenzia	ovce	perorálne použitie
Slovenská republika	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Slovenská republika	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenzia	ovce	perorálne použitie
Slovinsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovensko	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzia za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Španielsko	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Španielsko	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	perorálna suspenzia	ovce	perorálne použitie
Španielsko	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	perorálna suspenzia	ovce	perorálne použitie
Španielsko	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	perorálna suspenzia	ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie
Španielsko	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	perorálna suspenszia	ovce, kozy	perorálne použitie
Španielsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Švédsko	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	perorálna suspenszia	ovce	perorálne použitie
Veľká Británia (Severné Írsko)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Veľká Británia (Severné Írsko)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Veľká Británia (Severné Írsko)	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Veľká Británia (Severné Írsko)	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Veľká Británia (Severné Írsko)	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Veľká Británia (Severné Írsko)	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Veľká Británia (Severné Írsko)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v informáciách o lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich albendazol ako jedinú účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie pre ovce (pozri prílohu I)

Úvod

Albendazol je širokospektrálne antihelmintikum z triedy benzimidazolov. Pri citlivých parazitoch benzimidazoly pôsobia tak, že narúšajú vnútrobunkový mikrotubulárny transportný systém selektívnou a poškodzujúcou väzbou, čo bráni polymerizácii tubulínu a inhibuje tvorbu mikrotubulov (Plumb, 2005)¹.

Veterinárne lieky obsahujúce albendazol sa bežne používajú už desaťročia u hovädzieho dobytku, oviec, kôz, ošípaných, králikov, vtákov, psov a mačiek. V prípade prežúvavcov, a najmä oviec, sa veterinárne lieky obsahujúce albendazol používajú na liečbu gastrointestinálnych nematód, pľúcnych červov, pásomníc a dospelých pečeneových motolíc. V celej Európe však bola hlásená vznikajúca rezistencia voči benzimidazolom v prípade gastrointestinálnych nematód u oviec (Borgstreda a kol., 2007², Cernanská a kol., 2006³, Kaplan a Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle a kol., 2009⁵).

Počas nedávneho decentralizovaného postupu (ES/V/0431/001/DC), ktorý bol predložený v súlade s článkom 18 nariadenia (EÚ) 2019/6, sa zaznamenalo, že na trhu existuje niekoľko veterinárnych liekov vrátane lieku Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe, referenčného lieku v uvedenom decentralizovanom postupe, ktorý je indikovaný na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec s dávkami alebo nižšími limitmi dávky 3,75 mg až 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti. V skutočnosti z viacerých vedeckých publikácií vyplýva, že dávky do 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti môžu predstavovať závažné riziko nedostatočnej účinnosti proti gastrointestinálnym nematodám u oviec (Borgstreda a kol., 2007², Cernanská a kol., 2006³, Claerebout a kol., 2020⁶, Domke a kol., 2012a⁷, Höglund a kol., 2022⁸, Kowal a kol., 2009⁹, Untersweg a kol., 2021⁵, Vininer a kol.,¹⁰ 2020, Voigt a kol., 2020¹¹, Voigt a kol., 2012¹²) a tiež selekcie rezistencie voči albendazolu v

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kontexte rezistencie voči benzimidazolom, ktorá je už prítomná v prípade gastrointestinálnych nematód u oviec v Európe.

Nemecko okrem toho konštatovalo, že dávky veterinárnych liekov obsahujúcich albendazol proti gastrointestinálnym nematodám u oviec nie sú v celej Európskej únii harmonizované a pohybujú sa v rozsahu od 3,75 mg do 15 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti.

Z uvedených dôvodov Nemecko považovalo za potrebné preskúmať veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako jedinú účinnú látku vo forme perorálnych suspenzií a indikované proti gastrointestinálnym nematodám u oviec, s dávkami alebo nižšími limitmi dávky 3,75 mg – 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti. Nemecko preto v záujme Únie postúpilo vec Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) agentúry podľa článku 82 nariadenia (EÚ) 2019/6.

Cieľom tohto preskúmania bolo zaistiť bezpečné a účinné používanie týchto veterinárnych liekov a zabrániť zbytočným rizikám súvisiacim s rozvojom antiparazitickej rezistencie. Nemecko považovalo za potrebné tiež vyhodnotiť štúdie zamerané na rezíduá, štúdie bezpečnosti cieľových zvierat a štúdie bezpečnosti pre životné prostredie, pretože potenciálne zvýšenie odporúčanej dávky môže mať vplyv na bezpečnosť spotrebiteľov, cieľových zvierat a životného prostredia.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

V rámci tohto konania výbor zvažoval, aký dávkovací režim (t. j. miera dávky, interval dávkovania a trvanie liečby) albendazolu je potrebný pre príslušné veterinárne lieky na zabezpečenie primeranej účinnosti proti gastrointestinálnym nematodám u oviec a zároveň na obmedzenie rizika rozvoja rezistencie voči albendazolu. Ak sa zmena dávkovacieho režimu považovala za potrebnú, bolo tiež potrebné zvážiť stanovenie primeranej ochrannej lehoty pre ovce a posúdiť potenciálny vplyv novej odporúčanej dávky na bezpečnosť cieľových zvierat, ako aj posúdiť riziko príslušných veterinárnych liekov pre životné prostredie. V súvislosti s touto žiadosťou výbor CVMP považoval za potrebné vyhodnotiť aj potenciálny vplyv akýchkoľvek navrhovaných zmien dávkovacieho režimu na bezpečnosť používateľov.

Desať držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložilo odpovede na zoznam otázok výboru CVMP pre toto konanie o postúpenej veci. Zatiaľ čo niektorí držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili rozsiahlu dokumentáciu, súbory a súhrny literatúry, iní poskytli len obmedzené informácie, zamerané najmä na kvalitatívne a kvantitatívne zloženie svojich veterinárnych liekov.

Podstatná časť predložených vlastných a uverejnených štúdií sa získala pred viac ako 15 – 20 rokmi a odzrkadľovala vedecké normy, vzorce citlivosti parazitov a situáciu súvisiacu s rezistenciou, ktoré prevládali v čase pôvodného povolenia. Na rozdiel od toho bolo k dispozícii relatívne málo terénnych štúdií týkajúcich sa konkrétne súčasnej účinnosti albendazolu v povolených dávkach.

Výbor CVMP identifikoval ďalšie odkazy z uverejnenej literatúry, aby sa uľahčilo kritické posúdenie a podporilo odvodenie účinnej dávky.

Vzhľadom na výhrady týkajúce sa obmedzeného významu historických údajov sa pri posudzovaní účinnosti v súčasnej situácii zohľadnili len štúdie z literatúry a terénne štúdie (vrátane terénnych štúdií na určenie dávky a potvrdenie dávky) uverejnené alebo vykonané od roku 2011 vrátane ďalších odkazov, ktoré identifikoval výbor CVMP. Keďže cieľom posúdenia bolo vyhodnotiť súčasnú účinnosť albendazolu v dávkach alebo nižších limitoch dávky 3,75 – 5 mg/kg telesnej hmotnosti v kontexte vznikajúcej rezistencie, výbor CVMP obmedzil svoje hodnotenie na údaje získané za posledných 15 rokov. Hoci pre antiparazitické veterinárne lieky nie je stanovená žiadna oficiálna lehota, na rozdiel

od antibiotík, pre ktoré je v usmernení výboru CVMP k posudzovaniu rizika antimikrobiálnej rezistencie pre verejné zdravie v dôsledku používania antimikrobiálneho veterinárneho lieku u druhov zvierat určených na produkciu potravín stanovený 5-ročný limit (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, výbor CVMP sa snažil dosiahnuť rovnováhu medzi časovým limitom a vedeckým významom dostupných dôkazov a zároveň predísť vylúčeniu nadmerného počtu odkazov. To viedlo k prijatiu 15-ročného časového rámca.

Historické údaje sa považovali za podporné na charakterizáciu farmakokinetiky, bezpečnosti a všeobecných vzorcov účinnosti, ale mali obmedzený význam pre posúdenie súčasnej účinnosti a rezistencie.

Výbor CVMP vyhodnotil údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, a ďalšiu literatúru, ktorú identifikoval výbor CVMP pre veterinárne lieky obsahujúce albendazol vo forme perorálnych suspenzií povolených na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec v dávkach alebo nižších limitoch dávky 3,75 – 5 mg/kg telesnej hmotnosti.

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Osem držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložilo kvalitatívne a kvantitatívne zloženie svojich veterinárnych liekov a sedem z nich tiež predložilo príslušné špecifikácie lieku.

Hoci sa formulácie veterinárnych liekov líšia z hľadiska zloženia pomocných látok a špecifikácií, všetky lieky na veterinárne použitie obsahujú rovnakú účinnú látku a podávajú sa rovnakou cestou podania.

Väčšina uvedených pomocných látok sa vo všeobecnosti považovala za farmakologicky neaktívnu, t. j. v predložených zloženiach neboli identifikované žiadne pomocné látky, ktoré by mali vplyv na biologickú dostupnosť po perorálnom podaní. Preto sa neočakávalo, že tieto pomocné látky ovplyvnia absorpciu, distribúciu, metabolizmus alebo vylučovanie účinnej látky alebo budú mať významné účinky súvisiace s formuláciou na biologickú dostupnosť a farmakokinetiku.

Vzhľadom na známe vlastnosti určitých pomocných látok prítomných v niektorých formuláciách však nebolo možné úplne vylúčiť potenciálny účinok na farmakokinetický profil. Príslušné formulácie sú však na trhu už mnoho rokov a v niektorých prípadoch sú podporené farmakokinetickými údajmi špecifickými pre daný liek (pozri časť o farmakokinetike ďalej).

Vzhľadom na rozsiahlu prítomnosť týchto veterinárnych liekov na trhu sa neočakávalo, že akýkoľvek hypotetický vplyv na farmakokinetiku súvisiaci s pomocnými látkami sa premietne do klinicky významného vplyvu na účinnosť. Pozorované rozdiely v zložení pomocných látok sa preto nepovažovali za rozdiely, ktoré majú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu, a výbor CVMP považoval za vedecky odôvodnené odvodiť a uplatniť jednotný režim dávkovania pre všetky formulácie veterinárnych liekov. Aj keď nie všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili zloženie a špecifikácie svojich veterinárnych liekov, neočakávalo sa, že neprítomnosť týchto údajov ovplyvní celkové posúdenie alebo dosiahnuté závery.

Farmakokinetika

Päť držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložilo informácie o farmakokinetike perorálne podávaného albendazolu, ktoré pozostávajú z vlastných údajov a odkazov z uverejnenej odbornej

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](#)

literatúry. Vlastné štúdie boli celkovo pomerne staré, čo je v súlade so skutočnosťou, že veterinárne lieky obsahujúce albendazol sú povolené od 60. rokov 20. storočia. Vek štúdií však vo všeobecnosti nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku látky; v priebehu času sa mohli zlepšiť len analytické metódy. Predložené údaje sa preto v kontexte tohto konania o postúpenej veci považovali za platné.

V niektorých predložených štúdiách alebo publikáciách o farmakokinetike sa použil čistý albendazol alebo rôzne schválené veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako účinnú látku. Je potrebné poznamenať, že štúdie a publikácie viedli na rôznych miestach rôzni výskumní pracovníci nezávisle od seba a používali rôzne vybavenie. Variabilita farmakokinetických parametrov v rámci rovnakého dávkovania by sa teda mohla vyskytnúť v dôsledku odlišných formulácií.

Z údajov o biologickej rovnocennosti nevyplýva významný vplyv rozdielov vo formulácii na systémovú expozíciu pri podávaní rovnakých dávok. To sa preukázalo v štúdiách biologickej rovnocennosti, ktoré predložili dvaja držiteľia povolenia na uvedenie na trh (v ktorých sa posudzovali tri sily pri 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti a dva veterinárne lieky pri 10 mg/kg telesnej hmotnosti). V ďalšej štúdii sa hodnotila farmakokinetika a účinnosť dvoch schválených veterinárnych liekov v dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom sa preukázala porovnateľná účinnosť proti druhom *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* a *N. battus*.

Okrem toho štyri publikované odkazy na literatúru (1991 – 2004) doplnili vlastné údaje. V dvoch štúdiách sa hodnotila farmakokinetika čistého albendazolu namiesto povolených veterinárnych liekov. Swarnkar a kol. (1998)¹⁴ skúmali farmakokinetiku perorálne a intraruminálne podávaného albendazolu v dávke 5 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom pozorovali zvýšenú biologickú dostupnosť albendazolu podávanú intraruminálnou cestou. Galtier a kol. (1991)¹⁵ skúmali metabolizáciu albendazolu podávaného perorálne, intravenózne alebo intraruminálne v dávkach do 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom sa preukázalo, že albendazol sa metabolizoval najmä v pečeni bez ohľadu na cestu podania.

V dvoch ďalších publikáciách sa skúmal vzťah medzi farmakokinetikou v plazme a klinickou účinnosťou albendazolu u infikovaných zvierat. Moreno a kol. (2004)¹⁶ skúmali dve rôzne dávky, 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti a 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, a pozorovali proporcionálny vzťah medzi podanou dávkou albendazolu a nameranými plazmatickými koncentráciami oboch metabolitov albendazolu. Pri dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa pozoroval viac ako 100 % prírastok hodnôt AUC v plazme pre anthelmintický aktívny metabolit albendazol sulfoxid v porovnaní s 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti. Vyššia a predĺžená koncentrácia lieku v plazme nameraná po liečbe dávkou 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti viedla k zlepšenému vzorcu účinnosti (odhadnutej počtom vajčiek v stolici, ako aj dospelých červov) proti väčšine skúmaných gastrointestinálnych nematód v porovnaní s tou, ktorá sa získala pri nižšej dávke. Nízky nematocídny účinok (< 24 %) pozorovaný proti skúmaným gastrointestinálnym nematodám naznačuje vysokú úroveň rezistencie voči albendazolu podávanému v dávke 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti. Podanie vyššej dávky by preto mohlo viesť k vyššej expozícii a zlepšeniu účinnosti (čo by mohlo byť dôležité pre účinnosť proti najmenej citlivým helmintom).

V druhej štúdii Lanusse a kol. (1995)¹⁷ charakterizovali kinetiku plazmatickej dispozície albendazolu, fenbendazolu a oxfendazolu po perorálnom podaní (5 mg/kg telesnej hmotnosti) dospelým ovciam.

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

Celkovo sa preukázalo, že albendazol sulfoxid vykazoval rýchlejšiu absorpciu a vyššiu C_{max} ako oxfendazol a relatívne rýchlo klesal v plazme, pričom dosiahol nezistiteľné koncentrácie 60 hodín po podaní albendazolu.

Z farmakokinetických údajov možno vyvodíť dôležité závery. Je známe, že albendazol je prekursor a účinnou formou je metabolit albendazol sulfoxid, ktorý sa vytvára v pečeni. Zvýšenie dávky albendazolu u oviec je spojené so zvýšenou expozíciou metabolitom v plazme (Moreno a kol., 2004)¹⁶. Okrem toho sa preukázal priamy vzťah medzi farmakokinetickým správaním lieku a antihelmintickou účinnosťou proti nematódam rezistentným voči benzimidazolom u oviec v práci Moreno a kol. (2004)¹⁶. Hoci nejde o klasickú farmakokinetickú štúdiu, bolo možné preukázať, že zvýšenie dávky albendazolu u oviec zjavne súvisí so zvýšenou expozíciou metabolitom v plazme a vyššou koncentráciou lieku, čo viedlo k zvýšenej účinnosti.

Dávkovací režim povolených veterinárnych liekov

Pokiaľ ide o interval dávkovania, všetky príslušné veterinárne lieky sú povolené na jedno podanie bez ohľadu na ich dávku. Dokumentácia, ktorú predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, neobsahovala dôkazy, ktoré by naznačovali, že tento interval dávkovania nemusí byť primeraný. Okrem toho sa v rámci uskutočneného prieskumu odbornej literatúry neidentifikovali údaje, z ktorých by vyplývalo, že alternatívny dávkovací interval by zabezpečil lepšiu účinnosť. Na základe toho neexistujú dôkazy, že jedno podanie nie je primerané. O jednorazovom podaní albendazolu sa preto ďalej nediskutuje a následné hodnotenie dávkovacieho režimu sa zameriava na primeranosť úrovne dávky.

Určenie dávky/potvrdenie dávky

Bolo predložených niekoľko vlastných predklinických štúdií na stanovenie dávky a potvrdenie dávky, pričom niektoré z nich sa uskutočnili v terénnych podmienkach u oviec a pravdepodobne pochádzajú z pôvodných postupov povolenia na uvedenie na trh. Keďže väčšina veterinárnych liekov, ktorých sa týka toto postúpenie veci, je na trhu už mnoho rokov, žiadna z predložených vlastných štúdií nebola mladšia ako 22 rokov.

V štúdiách sa hodnotili dávky albendazolu 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 alebo 7,6 mg na kg telesnej hmotnosti a zahŕňali rôzne gastrointestinálne nematódy vrátane najčastejších rodov *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* a *Cooperia*. Celkovo sa vo väčšine štúdií preukázala v čase povolenia veterinárnych liekov miera účinnosti viac ako 90 % proti väčšine gastrointestinálnych nematód. Aj v týchto starých štúdiách sa však preukázalo, že pri nízkych dávkach 2,5, 3,5 a 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti sa dosiahla premenlivá účinnosť pod potrebnou prahovou hodnotou 90 % proti druhu *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, dospelý), ktorý sa zdá byť najmenej citlivou gastrointestinálnou nematódou na albendazol. Hoci sa štúdie nevykonali v súlade so súčasnými usmerneniami, väčšina z nich sa považovala za prijateľné z hľadiska návrhu štúdie.

V štúdií na potvrdenie dávky, ktorú uskutočnil Zoetis približne v roku 1991, sa preukázalo, že dávka 7,6 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti bola dostatočne účinná proti kmeňom rezistentným voči tiabendazolu (s hodnotami účinnosti 100 % proti druhu *H. contortus* a 99,7 % proti druhu *T. colubriformis*), zatiaľ čo pri dávke 5,7 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti sa nedosiahol dostatočný účinok (91 % účinnosť proti druhu *H. contortus* a 89,6 % proti druhu *T. colubriformis*). Hoci je návrh štúdie zastaraný a zahŕňal malé skupiny liečených zvierat, výsledky sa považujú za podporné.

V neskoršej publikácii Moreno a kol. 2004¹⁶ skúmali účinnosť dvoch dávok albendazolu (3,8 a 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti) na základe počtu vajčiek spolu s meraním metabolitov albendazolu v plazme. Autori dospeli k záveru, že vyššie hladiny metabolitov v plazme súvisia s vyššou účinnosťou. Pri dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa dosiahlo väčšie zníženie o 49,1 % u oviec infikovaných nematódami rezistentnými voči benzimidazolom v porovnaní so znížením o 27 % po podaní dávky 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti. Napriek veľkej variabilite v hodnotách účinnosti s podobnými hodnotami C_{max} údaje od Morena a kol. 2004¹⁶ naznačujú, že vyššie hodnoty C_{max} vedú k zvýšenej účinnosti, ktorú možno dosiahnuť podaním vyššej dávky albendazolu. Rozdiely v účinnosti možno pripísať rôznym faktorom, ako je umelá alebo prirodzená infekcia, región, v ktorom sa štúdia uskutočnila, a úroveň rezistencie parazita.

Keďže štúdie sa uskutočnili pred viac ako dvoma desaťročiami, a preto nebolo možné posúdiť aktuálnu situáciu v súvislosti s rezistenciou, stále nie je isté, do akej miery možno údaje o účinnosti z týchto štúdií aplikovať na súčasnú situáciu. Zatiaľ čo účinnosť pri dávkach v rozsahu od 3,75 mg do 5 mg/kg telesnej hmotnosti bola v čase povolenia potvrdená pred viac ako dvadsiatimi rokmi, účinnosť týchto dávok v tom čase nie je predmetom tohto konania o postúpenej veci.

Celkovo, závery vyvedené z predložených štúdií týkajúcich sa určenia dávky a potvrdenia dávky už nemusia byť platné, keďže sa netestovali dávky vyššie ako 5 mg/kg telesnej hmotnosti, štúdie sú staršie ako 20 rokov a majú zo súčasného hľadiska nedostatky, pokiaľ ide o návrh.

Účinnosť/rezistencia

Mechanizmy rezistencie

Bolo predložených niekoľko publikácií o mechanizmoch rezistencie, najmä pokiaľ ide o detekciu jednoduchých nukleotidových polymorfizmov (SNP) na kodóne 167, 198 a 200 génu pre beta-tubulín u druhov *Haemonchus contortus* (Barrère a kol., 2012¹⁸, Claerebout a kol., 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros a kol., 2017¹⁹, Martínez-Valladares a kol., 2012²⁰, Claerebout a kol., 2020⁶) a *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros a kol., 2017¹⁹, Claerebout a kol., 2020⁶). Polymorfizmy SNP súvisiace s rezistenciou voči benzimidazolom sú dobre charakterizované.

Rezistencia voči benzimidazolom u nematód môže byť spôsobená mutáciou v géne kódujúcom cieľové miesto, zdá sa však, že rovnaká mutácia nespôsobuje rezistenciu voči triklabendazolu u trematódy *Fasciola hepatica* (Wilkinson a kol., 2012)²¹. Okrem toho, v rámci jedného druhu červov môžu rôzne mutácie viesť k rezistencii voči rovnakému antihelmintiku. Napríklad rezistencia voči benzimidazolom u druhu *Haemonchus contortus* môže byť spôsobená mutáciou fenylalanínu na tyrozín v aminokyselinovej pozícii 200 génu pre izotyp 1β-tubulín (Kwa a kol., 1994)²². Frekvencia tejto bodovej mutácie spôsobujúcej rezistenciu (jednonukleotidový polymorfizmus, SNP) sa však značne líši a môže

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.

byť nízka v populáciách rezistentných voči benzimidazolom (James a kol., 2009²³, Ghisi a kol., 2007²⁴), ktoré majú iné mutácie (napr. kodón 167). Hoci genetická selekcia prispieva k rezistencii, zmeny v mechanizmoch transportu lieku alebo v metabolizme lieku v rámci druhu červov zodpovedajú aj za rôzne mechanizmy rezistencie voči rovnakým antihelmintikám (Blackhall a kol., 2008²⁵, Vokral a kol., 2013²⁶). P-glykoproteín, transportný proteín v bunkovej membráne, ktorý dokáže transportovať mnoho rôznych liekov (vrátane ivermektínu, benzimidazolov a derivátov imidazotiazolu), môže viesť k multiliekovej rezistencii zvýšením aktívneho transportu liekov (James a kol., 2009²³, Kerboeuf a kol., 2003²⁷, Xu a kol., 1998²⁸).

Z údajov Barrèreho a kol. 2012¹⁸ vyplynulo, že špecifické genotypy *H. contortus*, najmä 200 genotypov, sú selektívne obohatené zvýšenou expozíciou albendazolu a že existuje silná súvislosť medzi polymorfizmami SNP na kodóne 167 a 200 v β -tubulíne. Tento záver však nezodpovedá zisteniam Leadhwicka a Lua (2017)²⁹, ktorí hodnotili premenné, ktoré môžu ovplyvniť selekciu rezistencie. Okrem cesty podania a formulácie samotnej (obe nespádajú do rozsahu tohto postúpenia veci) sa jasne stanovilo, že použitie nižších dávok viedlo po liečbe k vyššej frekvencii génov, a teda k vyššej pravdepodobnosti rozvoja rezistencie, a že vysoká variabilita dávky bude viesť k rezistencii s väčšou pravdepodobnosťou ako nízka variabilita. Okrem toho sa dospelo k záveru, že v skorých štádiách rozvoja rezistencie, keď sú v populácii gény rezistencie stále zriedkavé, pravdepodobnosti párenia určujú, že tieto gény sú takmer úplne prítomné v heterozygotnej forme. Preto ak liečba liekom usmrcuje tieto červy (t. j. sú efektívne recesívne), rozvoj rezistencie sa oneskorí, zatiaľ čo ak prežijú liečbu v dôsledku neúčinnnej dávky (t. j. sú efektívne dominantné), rezistencia sa vyvíja relatívne rýchlo. Preto je možné dospieť k záveru, že vyššie dávky a nízka variabilita viedli k oddialeniu rozvoja rezistencie.

Údaje o účinnosti, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh

Päť držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložilo údaje o účinnosti alebo rezistencii, pričom štyria predložili predklinické a klinické štúdie hodnotiace účinnosť albendazolu proti rôznym parazitom, ako sú gastrointestinálne nematódy, pľúcne červy, pásomnice a pečenej motolice, v dávkach od 2,5 do 15 mg/kg telesnej hmotnosti u oviec. Do týchto štúdií boli zahrnuté prirodzené aj umelo infikované ovce a albendazol bol podávaný perorálne, buď ako suspenzia alebo vo forme kapsúl.

Vo všetkých štúdiách sa konzistentne preukázalo, že v závislosti od cieľových parazitov boli na dosiahnutie primeranej účinnosti potrebné rôzne dávky albendazolu. Proti gastrointestinálnym nematódam boli účinné aj nízke dávky od 3,75 mg/kg telesnej hmotnosti. V dôsledku variabilnej citlivosti však druh *Oesophagostomum columbianum* vykazoval najnižšiu citlivosť testovaných gastrointestinálnych nematód na albendazol, čo si vyžadovalo najmenej 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti na dosiahnutie dostatočnej účinnosti. Dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti

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 Vokrál 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 Leadhwick 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.

alebo vyššia vykazovala účinnosť takmer 100 % proti gastrointestinálnym nematódam, nezávisle od druhu parazita. Účinnosť proti pľúcny červom, pásomniciam alebo pečeneovým motoliciam si vyžadovala vyššie dávky (od 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti), aby sa dosiahla dostatočná účinnosť zníženia o ≥ 90 %.

Treba poznamenať, že návrhy štúdie neboli v súlade s usmernením VICH GL13 (Účinnosť antihelmintík: konkrétne odporúčania pre ovce), pokiaľ ide o počet infekčných štádií pri umelej infekcii a časové body infekcie, liečbu a pitvu. Tieto prístupy však odrážali prevládajúce vedecké normy v tom čase, keďže výbor CVMP prijal usmernenie VICH GL13 v roku 1999. Zatiaľ čo historická účinnosť dávky albendazolu 3,75 – 5 mg/kg telesnej hmotnosti proti gastrointestinálnym nematódam v čase povolenia veterinárneho lieku (pred viac ako 20 rokmi) stále nie je spochybnená, uvedená skutočnosť opäť zdôrazňuje, že vek štúdií obmedzuje ich význam pre toto konanie o postúpenej veci. Vzhľadom na cieľ vyhodnotiť súčasnú účinnosť týchto dávok v kontexte vznikajúcej rezistencie preto výbor CVMP zohľadnil len údaje získané za posledných 15 rokov.

Na základe vyhodnotenia predložených informácií výbor CVMP dospel k záveru, že predložené údaje odrážajú vek a historický kontext týchto veterinárnych liekov, a preto závery, ku ktorým sa v tom čase dospelo, nie sú nevyhnutne platné v súčasnosti. Hoci sa v štúdiách preukázali účinné rozsahy dávok od 3,75 do 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti pre rôzne parazity v tom čase, súčasná situácia je odlišná, keďže rozvoj a šírenie rezistencie u gastrointestinálnych nematód významne ovplyvnili účinnosť veterinárnych liekov, čím sa obmedzila relevantnosť záverov pre súčasné terénne podmienky.

Údaje o účinnosti po liečbe dávkami alebo nižšími limitmi dávky 3,75 – 5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti proti gastrointestinálnym nematódam v Európe od roku 2011

Pri hodnotení účinnosti albendazolu u oviec sa celkovo považovalo za relevantných 15 publikácií, ktoré boli zahrnuté do posúdenia. Primeranú účinnosť nad prahovou hodnotou 90 % preukázali Martínez-Valladares a kol. 2012²⁰ a Rinaldi a kol. 2014³⁰ po perorálnom podaní 3,8 – 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti. V iných štúdiách³¹ sa však pozorovala premenlivá účinnosť v dávkach od 3,75 do 5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti. Zatiaľ čo v niektorých prípadoch sa preukázala dostatočná účinnosť proti gastrointestinálnym nematódam, v iných prípadoch bola dokumentovaná suboptimálna účinnosť na úrovni 90 % alebo nižšej.

Predložené terénne štúdie sa uskutočnili v celej Európe (Rakúsko, Belgicko, Estónsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Taliansko, Lotyšsko, Holandsko, Nórsko, Poľsko, Slovensko, Španielsko, Švédsko, Švajčiarsko a Spojené kráľovstvo). Po podaní albendazolu v povolených dávkach 3,75 – 3,8 mg/kg telesnej hmotnosti a 5 mg/kg telesnej hmotnosti boli najčastejšími a najodolnejšími pozorovanými druhmi *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. a *Teladorsagia* spp., na ktoré je zvyčajne zameraná

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: Regionálne štúdie a správy*, 1, 10 – 15. 2015.

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

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

Domke a kol., 2012⁸; Geurden a kol., 2014; Höglund a kol., 2022; Kowal a kol., 2016; Martínez Valladares a kol., 2015; Untersweg a kol., 2021; Vineer a kol., 2020; Voigt a kol., 2022

liečba albendazolom. Do týchto štúdií boli zaradené prirodzene a umelo infikované ovce. Účinnosť sa vypočítala na základe testu na zníženie počtu vajčiek v stolici (FECRT) a výsledky sa v niektorých prípadoch ďalej potvrdili pyrosekvenovaním polymorfizmov SNP na kodóne 167, 198 a 200 na géne pre $\beta 1$ tubulín. Okrem toho sa pozorovala multilieková rezistencia v niektorých prípadoch, keď sa testovali rôzne antihelmintiká, ako je levamizol, ivermektín alebo moxidektín.

V mnohých publikáciách sa uvádza nedostatočná účinnosť po perorálnom podávaní albendazolu v dávke 3,75 – 5 mg/kg telesnej hmotnosti u oviec za posledných 15 rokov. Tieto zistenia poukazujú na prítomnosť antihelmintickej rezistencie u gastrointestinálnych nematód v celej Európe, ktorá sa často zistila v oblastiach, v ktorých sa uskutočnili štúdie. Uznáva sa však, že prevládal sklon k preferenčnému odberu vzoriek z jednotlivých fariem s podozrením na antihelmintickú rezistenciu a výskumné aktivity sa zameriavali najmä na západnú Európu. Zdá sa, že regióny vo východnej Európe sú nedostatočne zastúpené, nedá sa však vyvodiť záver, že v týchto regiónoch Európy neexistujú žiadne potenciálne problémy s nedostatočnou účinnosťou proti gastrointestinálnym nematodám u oviec, ale skôr to je spôsobené nedostatkom údajov pochádzajúcich z týchto oblastí. Keďže údajov z nepretržitého monitorovania je málo vzhľadom na to, že prieskum je náročný na náklady a pracovnú silu, dodržiavanie predpisov zo strany farmárov je variabilné, údaje o rezistencii v teréne sú zriedkavé a nemusia v plnej miere odrážať širšiu „skutočnú situáciu“, pokiaľ ide o účinnosť antihelmintickej liečby albendazolom u oviec v teréne.

Pokiaľ ide o posudzovanie údajov, je potrebné poznamenať, že účinnosť sa vypočítala predovšetkým na základe testu FECRT samotného vo všetkých štúdiách. Hoci je test FECRT primeraný na určenie nedostatočnej účinnosti v terénnych podmienkach, stanovenie rezistencie sa má v ideálnom prípade potvrdiť ďalšími testami, ako je pyrosekvenovanie na detekciu zodpovedných polymorfizmov SNP. V štúdiách, v ktorých sa pyrosekvenovanie vykonávalo po teste FECRT, boli potvrdené údaje *in vivo*. Rezistencia voči benzimidazolom sa zistila v polohách kodónu 167 (8 %) a 200 (92 %) génu pre izotyp 1 beta tubulínu u druhu *H. contortus*, v polohách kodónu 198 (47 %) a 200 (43 %) u druhu *T. circumcincta* a v polohe 200 (100 %) u druhu *T. colubriformis* (Claerebout a kol., 2020)⁶. Ako však už bolo uvedené, vo väčšine štúdií boli základom hodnotenia účinnosti a rezistencie len výsledky testu FECRT. V usmernení Svetovej asociácie pre pokrok vo veterinárnej parazitológii (Kaplan a kol., 2023)³² sa špecifikovali podmienky, ktoré musia byť splnené na vyvodenie záverov o antihelmintickej rezistencii na základe nedostatočnej účinnosti vypočítanej z testu FECRT. Tieto podmienky zahŕňajú vhodné dávkovanie a podávanie, použitie náležite skladovaného veterinárneho lieku do dátumu expirácie, odber vzoriek od rovnakých zvierat pred liečbou aj po liečbe vo vhodnom intervale, správne označené a uskladnené vzorky čerstvej stolice, metóda použitá na stanovenie počtu vajčiek v stolici je vhodná pre test FECRT a boli použité vhodné laboratórne techniky, pri testovanom lieku sa predtým preukázala účinnosť proti cieľovým parazitom v testovanej dávke, bol k dispozícii dostatočný počet zvierat a vylúčených vajčiek, boli použité vhodné štatistické metódy a mohla byť zaručená kvalita antihelmintika. Väčšina týchto noriem je v súlade so správnou veterinárnou praxou a hoci to nie je výslovne uvedené, predpokladá sa, že tieto podmienky boli preto splnené v štúdiách so schváleným veterinárnym liekom. Výsledky založené na teste FECRT sa preto považujú za platné a vhodné na zistenie rezistencie v terénnych podmienkach (za predpokladu, že boli splnené podmienky). Hoci sa antihelmintická rezistencia potvrdila pomocou testu FECRT podľa výsledkov vyššie uvedenej štúdie, treba mať na pamäti, že najmenej 25 % populácie červov musí byť rezistentných, aby sa získali

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.

spoľahlivé výsledky, takže spočiatku slabá rezistencia môže zostať nezistená. Napriek obmedzeniam testu FECRT ide o stanovenú diagnostickú metódu, ktorá je uskutočniteľná v terénnych podmienkach.

Ak však boli k dispozícii údaje, zistenia vyvolávali obavy. V celej Európe sa za posledných 15 rokov pozorovalo zvýšenie výskytu rozvoja rezistencie, ako sa podrobnejšie uvádza ďalej. Je to problematické najmä vzhľadom na obmedzený počet tried antihelmintík povolených na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec (benzimidazoly, makrocyclické laktóny, imidazotiazoly, amino-acetonitrilové deriváty, salicylanilid). Okrem toho sa v niekoľkých štúdiách preukázala multilieková rezistencia voči všetkým testovaným účinným látkam (Untersweg a kol., 2021¹⁰, Martinez-Valladares a kol., 2015³³, Geurden a kol., 2014³⁴), čím sa výrazne obmedzili terapeutické alternatívy. Bolo to odôvodnené v rámci celonemeckého prieskumu, ktorý uskutočnili Voigt kol., 2022¹² a v ktorom sa preukázalo, že použitie benzimidazolov alebo makrocyclických laktónov proti gastrointestinálnym nematódam u oviec viedlo k nižšej úrovni účinnosti, ako je potrebná prahová hodnota $\geq 90\%$.

Kaplan a Vidyashankar (2012)⁴ poskytli prehľad celosvetovej prevalencie antihelmintickej rezistencie u rôznych cieľových druhov. Hoci sa toto konanie o postúpenej veci zameralo na účinnosť albendazolu u oviec v Európe, veľmi nedostatočné výsledky účinnosti a multilieková rezistencia v mimoeurópskych krajinách sú znepokojujúce. Zatiaľ čo úrovne prevalencie rezistencie v Európe boli opísané ako oveľa nižšie v porovnaní s inými kontinentmi a krajinami, rezistencia voči benzimidazolom je veľmi rozšírená. Potenciálne nedostatočné dávkovanie, opakované použitie rovnakej triedy látok a nedostatočný počet citlivých červov udržiavaných v rámci populácie v „refúgiu“ viedli k rozvoju rezistencie. Preto sa konštatuje, že situácia týkajúca sa rezistencie voči benzimidazolom je na celom svete veľmi odlišná; v tomto konaní o postúpenej veci sa však posudzovali len európske údaje.

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho predložil prehľad farmakovigilančných hlásení prípadov podozrenia na nedostatočnú očakávanú účinnosť (LEE) proti gastrointestinálnym nematódam u oviec liečených veterinárnym liekom albendazolom na celom svete v období od 1. januára 2015 do 31. decembra 2024. Vzhľadom na obmedzené informácie uvedené v týchto hláseniach (o potvrdených infekciách pred liečbou, potvrdení infestácie na základe klinických príznakov namiesto parazitologických metód, nedostatku informácií o ďalšej liečbe, presnom načasovaní úspešnosti liečby, a teda otázku, či boli parazity zistené po liečbe v dôsledku nedostatočnej účinnosti alebo opätovnej infekcie) však nebolo možné potvrdiť súvislosť s antihelmintickou rezistenciou na základe farmakovigilančných údajov, ktoré predložil tento držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho, hoci spoločnosti, ktoré hlásili zníženú účinnosť, nepredložili žiadne ďalšie farmakovigilančné údaje, treba poznamenať, že farmakovigilančné údaje môžu poskytnúť len indikácie potenciálnej rezistencie; skutočný rozsah v teréne môže byť oveľa väčší, ale ostáva nezistený z dôvodu nedostatočného hlásenia takýchto udalostí.

Výbor CVMP celkovo dospel k záveru, že hoci dostupné dôkazy dokazujú variabilitu v rámci regiónov, liečby a hlásení o nedostatočnej účinnosti, z kolektívnych údajov vyplýva nedostatočná konzistentná účinnosť pri odporúčaných dávkach 3,75 – 5 mg/kg telesnej hmotnosti u oviec spolu s indikáciami potenciálnej antihelmintickej rezistencie. Údaje získané v týchto štúdiách nedosiahli vždy prahovú hodnotu účinnosti $\geq 90\%$ odporúčanú na zabránenie rezistencii. Hoci je detekcia rezistencie metodicky náročná, existujú dôkazy, že pri uvedených odporúčaných dávkach došlo k zlyhaniu liečby, ako to

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.

dokazujú odborné publikácie a farmakovigilančné hlásenia. Výbor CVMP preto usúdil, že na dosiahnutie jednotnej a určitej úrovne účinnosti za súčasných terénnych podmienok by boli potrebné vyššie dávky.

Údaje o účinnosti po liečbe dávkami 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti alebo vyššími proti gastrointestinálnym nematódam v Európe od roku 2011

Na liečbu infekcií zapríčinených gastrointestinálnymi nematódami u oviec v Spojených štátoch sa odporúča dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti (Plumb, 6. vydanie). V Európe je proti gastrointestinálnym nematódam u oviec povolených len niekoľko veterinárnych liekov obsahujúcich albendazol s dávkami 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyššími. V štúdií Esteban-Ballesteros a kol. 2017¹⁹ sa potvrdila primeraná účinnosť po podaní 7,5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti na desiatich farmách v Španielsku s prirodzene infikovanými ovcami. Okrem toho sa pred liečbou a po liečbe u druhov *T. circumcincta* a *T. colubriformis* zistili frekvencie alely, ktoré zodpovedajú rezistencii voči benzimidazolom. Polymorfizmus SNP200 bol prítomný u druhu *T. colubriformis* na viacerých farmách a vo vysokej frekvencii pred liečbou (48,5 až 87,8 %) a po liečbe albendazolom (priemer v pozitívnych krdľoch = 95,1 %) s výnimkou jednej farmy, kde sa dosiahla vysoká účinnosť 98,5 až 100 %. Je zaujímavé, že farma s najnižšou účinnosťou (91,4 %) mala pred liečbou a po liečbe veľmi nízku frekvenciu polymorfizmov SNP, čo nekorelovalo s výsledkami fariem s vyššou prevalenciou polymorfizmov SNP, ktoré mali vyššiu mieru účinnosti. Na všetkých ostatných farmách s vynikajúcou účinnosťou sa prevalencia polymorfizmov SNP zvýšila medzi jednotlivými prežijúcimi larvami. Na základe výsledkov sa preukázalo, že pri dávke 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa dosiahla veľmi vysoká účinnosť takmer 100 % bez ohľadu na stupeň prevalence polymorfizmov SNP pred liečbou.

Dărăbuș a kol., 2021³⁵ uverejnili štúdiu, v ktorej sa testoval terapeutický účinok proti gastrointestinálnym nematódam v dávke 7,5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti, p.o. alebo 0,2 mg ivermektínu na kg telesnej hmotnosti, s.c. v porovnaní so 40 rumunskými ovcami po nahlásení zvýšenej rezistencie v tejto zemepisnej oblasti. Aj keď riziko rezistencie na úrovni farmy nebolo podrobne opísané, na úrovni skupiny sa dosiahla primeraná účinnosť 99,84 % po liečbe albendazolom a 99,73 % po liečbe ivermektínom.

Babják a kol. 2023³⁶ uverejnili dôkazy o nedostatočnej účinnosti albendazolu po dávkach 5 mg/kg telesnej hmotnosti ako jednej dávky alebo rozdelených na polovicu a podaných v 6-hodinovom intervale, 10 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti ako jednej dávky alebo 0,2 mg ivermektínu/kg telesnej hmotnosti na ovčej farme na Slovensku s vysokou rezistenciou. V tejto štúdií sa okrem toho zistila multilieková rezistencia v prípade gastrointestinálnych nematód u oviec. V druhej fáze štúdie sa dosiahla 100 % účinnosť po podaní levamizolu, čo nebolo prekvapujúce z dôvodu dlhodobej nedostupnosti levamizolu na miestnom trhu, a teda neprítomnosti vystavenia nematód tejto účinnej látky.

Aj keď je k dispozícii len niekoľko publikácií, štúdie Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ a Babják³⁶ ilustrujú, v ktorých prípadoch by bolo prospešné zvýšenie dávky albendazolu a v ktorých prípadoch by úprava dávky už nemala žiadny vplyv na účinnosť. Esteban-Ballesteros a kol., 2017¹⁹ preukázali, že napriek frekvencii 48,5 – 87,8 % polymorfizmu SNP200 u druhu *T. colubriformis* pred liečbou sa pri dávke 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti dosiahla veľmi vysoká účinnosť do 100 % takmer vo všetkých skupinách. Je potrebné poznamenať, že frekvencie rezistentných nematód boli po liečbe

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 Româna de Medicina Veterinara, 77-80. 2021

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

vyššie v porovnaní s frekvenciami pred liečbou, čo odôvodňujú aj Barrère a kol., 2012¹⁸. To je rozhodujúce, pretože pri nižších dávkach prežívajú rezistentné, menej citlivé nematódy, zatiaľ čo pri vyšších dávkach budú tieto nematódy usmrtené a takmer len rezistentné nematódy prežijú liečbu (ak sú prítomné). Frekvencia rezistentných nemátod bude preto po liečbe vyššia ako predtým, pretože zostanú len rezistentné nematódy. Na zabránenie rozvoja rezistentnej populácie po takejto liečbe je kľúčové riedenie pri citlivej populácii. Preto sa stratégie na ochranu citlivých parazitov v refúgiu, napr. prostredníctvom cielenej selektívnej liečby (TST) alebo stratégie manažmentu pasienkov (napr. presun a potom podanie dávky), používajú na dosiahnutie skutočného účinku riedenia pri rezistentných nemátodach po liečbe a citlivých nemátodach z pastvín a považujú sa za kľúčové opatrenie na spomalenie rozvoja rezistencie. Populácia v refúgiu je podiel celkovej populácie, ktorá nie je vystavená antihelmintickej liečbe. Môžu to byť larvy na pasienkoch a/alebo červy u neliečených zvierat. Preto ak existuje zvýšené riziko rezistencie, má sa použiť najvyššia možná dávka na dosiahnutie najúčinnšej liečby liečených zvierat spolu so stratégiami, ako je TST a manažment pastvín. Preukázali to aj Dărăbuș a kol. 2021³⁵ v západnom Rumunsku, kde bola hlásená zvýšená rezistencia v tejto zemepisnej oblasti. Hoci rezistencia na úrovni fariem nebola podrobne opísaná, zvýšená dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti bola dostatočne účinná. Babják a kol. 2023³⁶ preukázali, že ak rezistencia dosiahla určitú úroveň, úprava dávky nemala žiadny účinok. V tejto štúdii vysokú úroveň rezistencie potvrdili *in vitro* údaje z testu liahnutia vajčiek a testu vývinu larií, pričom vo všetkých testovaných dávkach tiabendazolu sa vyliarli vajčeka (priemerný objem liahnutia viac ako 90 % pri hraničnej koncentrácii 0,05 µg/ml tiabendazolu) a vyvinuli sa tiež larvy do larválneho štádia L3 (približne 50 % larií pri prahovej koncentrácii 0,08 µg/ml tiabendazolu). Okrem toho sa potvrdila multilieková rezistencia a preukázala sa tiež nedostatočná účinnosť ivermektínu. V tomto osobitnom prípade sa pri použití levamisolu, ktorý sa nikdy predtým nepodával, preukázala účinnosť 100 %. Tento scenár ilustruje na jednej strane dôsledky príliš častého používania určitej triedy antihelmintík počas niekoľkých desaťročí a na druhej strane, že jediným riešením na prekonanie rezistencie je podávanie účinnej látky z triedy s iným spôsobom účinku, ktorá v ideálnom prípade ešte nebola použitá.

Celkový súhrn výboru CVMP o účinnosti/rezistencii a odporúčanom dávkovaní

Rozvoj rezistencie je komplexný proces, ktorý je ovplyvnený mnohými faktormi. Z tohto dôvodu riadenie rizika rezistencie zahŕňa celý rad vzájomne prepojených opatrení a je pochopiteľné, prečo je nepravdepodobné, že zavedenie len jedného opatrenia bude úspešné.

Medzi všeobecne známe kontrolné opatrenia patria hlavné faktory oddialenia rozvoja rezistencie, prevencia nedostatočného dávkovania, udržiavanie citlivých populácií v refúgiu, parazitologické monitorovanie, ak je potrebná liečba, posúdenie úspešnosti liečby a použitie vysoko účinnej antihelmintickej liečby. Vzhľadom na známy globálny problém rezistencie voči benzimidazolom u malých prežúvavcov sa toto konanie o postúpenej veci začalo s cieľom posúdiť, či povolené dávky alebo nižšie limity dávok 3,75 – 5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti naďalej dosahujú dostatočnú účinnosť v terénnych populáciách gastrointestinálnych nemátod u oviec v Európe, alebo či je na zabezpečenie primeranej účinnosti potrebná zvýšená dávka.

V niekoľkých správach uverejnených v celej Európe sa preukázala nedostatočná účinnosť proti gastrointestinálnym nemátodám po podaní 3,75 – 3,8 alebo 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti u oviec, pričom indikovali rezistentné populácie v teréne. V rámci tohto konania o postúpenej veci sa posudzovali odkazy, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, a výbor CVMP uskutočnil nezávislé preskúmanie literatúry s cieľom určiť dostupné dôkazy o tom, či by vyššie dávky albendazolu

mohli byť prospešné z hľadiska účinnosti za súčasných podmienok v teréne bez toho, aby sa znížila znášanlivosť u oviec.

Na základe posúdenia dostupných údajov teda dôkazy podporili potrebu úpravy dávky albendazolu pri liečbe gastrointestinálnych nematód u oviec. Keďže hlásenia po podaní dávok 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších sú zriedkavé, z uverejnených hlásení nie je možné odvodiť žiadny definitívny obraz. Bolo však možné pozorovať, že podávanie dávok 3,75 – 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti viedlo v mnohých prípadoch k nedostatočnej účinnosti. K zníženej účinnosti by mohla prispievať rezistencia voči albendazolu. Viaceré správy preukázali zníženú účinnosť pri týchto nižších dávkach, čo potvrdzuje, že rezistencia sa v mnohých regiónoch stala významným a pretrvávajúcim problémom.

Okrem toho podávanie vyšších dávok albendazolu vedie k vyššej hodnote C_{max} a tiež k vyššej miere redukcie gastrointestinálnych nematód. V štúdii na potvrdenie dávky, ktorú uskutočnil jeden z dotknutých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, sa preukázalo, že vyššie dávky (7,6 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti) boli dostatočne účinné proti rezistentným kmeňom, zatiaľ čo konvenčná dávka nedosiahla dostatočný účinok. S výnimkou prípadov veľmi pokročilej multiliekovej rezistencie, ako sú napríklad prípady, ktoré opísali Babják a kol. (2023)³⁶, sa po podávaní dávky 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti nenašli žiadne dôkazy o zlyhaní liečby. Okrem toho, 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti je tiež stanovená dávka v USA na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec a v štúdiách Estebana-Ballesterosa (2017)¹⁹ a Dărăbuşa (2021)³⁵ sa v Európe preukázala účinnosť pri tejto dávke takmer 100 %, a to aj napriek hlásenej prítomnosti rezistentných nematód v predchádzajúcej štúdii. Neboli identifikované žiadne hlásenia preukazujúce nedostatočnú účinnosť po podaní 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti alebo vyšších dávok a v súčasnosti by žiadne ďalšie výhrady, ako je znížená tolerancia u cieľových zvierat, nezabránili použitiu dávky 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Preto sa má v súlade s parazitologickými zásadami pre riadenie rizika rozvoja antihelmintickej rezistencie použiť maximálna účinná dávka, ktorá je definovaná ako dávka, pri prekročení ktorej nie je podozrenie na zlepšenie účinnosti a/alebo sa takéto zlepšenie nedosiahne. Hoci z údajov Barrèrehu a kol. 2012¹⁸ vyplynulo, že zvýšené dávky albendazolu podávané intraruminálne selektívne obohacujú rezistentné genotypy druhu *H. contortus*, tieto údaje sa majú interpretovať opatrne z dôvodu 94 % účinnosti po liečbe dávkou 45 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti, a teda obmedzeného počtu nematód na genotypizáciu, čo uvádzajú samotní autori. Okrem toho, z výsledkov Leadhwicka a Lua (2017)²⁹ vyplynulo, že použitie nižších dávok s vysokou variabilitou má väčší vplyv na rozvoj rezistencie na genetickej úrovni v porovnaní s vyššími dávkami s nízkou variabilitou.

Výbor CVMP preto na minimalizovanie rizika rozvoja rezistencie voči albendazolu a na zabezpečenie maximálnej účinnosti odporučil na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec dávku 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti. Táto úprava optimalizuje účinnosť bez ohrozenia bezpečnosti a je v súlade s najlepšimi parazitologickými postupmi na oddialenie rozvoja antihelmintickej rezistencie.

Okrem toho sa na základe údajov ďalej zdôraznilo, že úprava dávky sama osebe nie je dostatočná na kontrolu rezistencie z dlhodobého hľadiska. Udržateľný manažment parazitov musí zahŕňať ďalšie stratégie vrátane prevencie nedostatočného dávkovania, udržiavania refúgií, cielenej selektívnej liečby a bežného parazitologického monitorovania. Tieto opatrenia sú nevyhnutné na spomalenie selekcie a šírenia populácií rezistentných nematód. Výbor CVMP preto navrhol zodpovedajúcim spôsobom zmeniť informácie o lieku (súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov) pre veterinárne lieky, ktoré sú zahrnuté do tohto konania o postúpenej veci, aby

obsahovali informácie v súlade s usmernením výboru CVMP k súhrnu charakteristických vlastností lieku pre antiparazitické veterinárne lieky (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-rev.1)³⁷.

Ďalšie informácie o zmenách, ktoré navrhol výbor CVMP v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 3.4 *Osobitné upozornenia (vzor QRD v9.1)*/4.4 *Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh (vzor QRD v8.2)* a v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 3.9 *Cesty podania a dávkovanie (vzor QRD v9.1)*/4.9 *Dávkovanie a spôsob podania lieku (vzor QRD v8.2)*, sú uvedené v prílohe III.

Ochranná lehota

V štúdiách o odbúravaní rezíduí predložených pre veterinárne lieky obsahujúce albendazol, ktoré sú zahrnuté do tohto konania o postúpenej veci, sa preukázala značná rôznorodosť, pokiaľ ide o kvalitu štúdie, podávané dávky (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti), návrh štúdie a použité analytické testovacie metódy. Okrem toho sú výsledky a závery vyvedené z údajov týkajúcich sa stanovenia ochranných lehôt rôznorodé. S výnimkou troch štúdií o odbúravaní rezíduí v jedlých tkanivách a jednej štúdie o odbúravaní rezíduí v mlieku (pre ktorú bol poskytnutý len súhrn) väčšina predložených štúdií nie je v súlade so súčasnými regulačnými usmerneniami (napr. VICH GL48 a 49). Boli pozorované najmä odchýlky v kľúčových aspektoch návrhu štúdie (počet zvierat, časové body odberu vzoriek, telesná hmotnosť atď.) a použitých analytických testovacích metódach. Okrem toho neboli predložené podrobné štúdie o odbúravaní rezíduí pre všetky dotknuté veterinárne lieky a v niektorých prípadoch boli predložené len súhrny alebo publikácie, v ktorých neboli k dispozícii základné informácie na posúdenie. V niektorých prípadoch boli predložené údaje o reziduách prevažne pod limitom kvantifikácie alebo detekcie (LOQ/LOD), čo bráni štatistickej analýze ochranných lehôt.

Hodnotenie údajov o reziduách, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, neprinieslo žiadne ďalšie poznatky o ochranných lehotách v rámci existujúcich povolení na uvedenie na trh. Dostupné údaje nenaznačovali, že by povolené ochranné lehoty predstavovali riziko pre bezpečnosť spotrebiteľov.

Výbor CVMP v súvislosti s týmto postúpením veci požadoval a posúdil údaje o reziduách, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, v očakávaní možného odporúčania nového dávkovacieho režimu. Keďže však dávka, ktorú odporúča výbor CVMP na liečbu gastrointestinálnych nematód, je už povolená pre inú indikáciu pri všetkých dotknutých veterinárnych liekoch (t. j. neodporučila sa žiadna predtým nepovolená dávka), výbor CVMP dospel k záveru, že sa neočakáva, že by odporúčaná dávka viedla k ďalším výhradám týkajúcim sa bezpečnosti spotrebiteľov alebo by si vyžadovala zmeny stanovených ochranných lehôt.

Bezpečnosť cieľových zvierat

Dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili veľký súbor údajov o bezpečnosti cieľových zvierat v prípade oviec. Jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil vlastné údaje a súhrnnú správu výboru CVMP z roku 2004 – Albendazol (extrapolácia na všetky prežúvavce), a ďalší držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa odvolal na publikovanú literatúru a predložil komplexný súhrn týkajúci sa potenciálnych výhrad v súvislosti s bezpečnosťou cieľových zvierat.

Dostupné štúdie bezpečnosti cieľových zvierat sa vzťahujú na jednotlivé podania albendazolu v dávkach do 500 mg/kg telesnej hmotnosti. Jedno podanie albendazolu v dávkach do 37,5 mg/kg

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

telesnej hmotnosti u oviec bolo dobre tolerované. Aj pri predávkovaní dávkou 100 mg/kg telesnej hmotnosti bol albendazol dobre tolerovaný a neboli hlásené žiadne makroskopické patologické abnormality ani histopatologické zmeny. Zdá sa však, že vyššie dávky 200 alebo 500 mg/kg telesnej hmotnosti prevyšujú hranicu bezpečnosti albendazolu (pozorovaná úmrtnosť do 100 %).

Reprodukčná bezpečnosť sa skúmala v troch štúdiách (boli predložené len zhrnutia), v ktorých boli bahnice liečené dávkami do 15 mg/kg telesnej hmotnosti. V dvoch z týchto štúdií sa nevyskytli žiadne abnormality u jahniat a neboli opísané žiadne rozdiely v miere bahnenia v porovnaní s kontrolnou neliečenou skupinou. V jednej z týchto štúdií však boli bahnice liečené v rôznych štádiách gravidity, pričom sa vyskytli zriedkavé nežiaduce udalosti vrátane vrodených abnormalít a vyšší výskyt mŕtvonarodených jahniat.

Okrem toho sa vo vývinových štúdiách u oviec pozorovali aj malformácie vrátane viscerálnych, kraniofaciálnych a kostných defektov (súhrnná správa výboru CVMP, 2004). Veterinárne lieky obsahujúce albendazol však zahŕňajú zodpovedajúcu kontraindikáciu, v ktorej sa uvádza, že albendazol sa nesmie používať u gravidných zvierat, preto sa tento aspekt primerane riešil. Skúmala sa aj fertilita baranov pri dávke albendazolu do 15 mg/kg telesnej hmotnosti bez pozorovaného vplyvu na kvalitu spermíí (štúdia fertility u baranov, 1977).

V ďalšej štúdii zameranej na bezpečnosť cieľových zvierat dostali dve skupiny šiestich 9-mesačných oviec 3-násobok odporúčanej dávky 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti a iná dostala 5-násobok odporúčanej dávky (22,5 a 37,5 mg/kg telesnej hmotnosti) veterinárneho lieku obsahujúceho albendazol. Po preskúmaní po 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 a 120 hodinách po liečbe neboli hlásené žiadne vedľajšie účinky ani nežiaduce reakcie (uvádza sa len súhrn).

Hoci sú dostupné štúdie tolerancie u cieľových druhov zvierat staršie, skúmali sa exponenciálne vyššie dávky ako povolené dávky, a nepreukázali sa príznaky neznášanlivosti. To dokazuje vysokú mieru bezpečnosti, ktorá sa pripisuje väčšej selektívnej afinite albendazolu k parazitickému beta tubulínu ako k cicavčíemu beta tubulínu.

Výbor CVMP celkovo dospel k záveru, že odporúčanie dávky 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti na použitie u cieľového druhu zvierat, oviec, nepredstavuje žiadnu obavu, pokiaľ ide o bezpečnosť cieľových zvierat. Tento záver podporuje aj skutočnosť, že dávka 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti je už povolená na liečbu druhu *Fasciola hepatica* u oviec pre všetky veterinárne lieky, ktorých sa týka toto konanie o postúpenej veci.

Bezpečnosť používateľov

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil žiadne toxikologické štúdie zaoberajúce sa bezpečnosťou používateľov ani revidované posúdenie rizika pre používateľov, keďže to nebolo v rozsahu otázok, ktoré položil výbor CVMP v tomto konaní o postúpenej veci. Bezpečnostné aspekty, ktoré sa majú zväžiť v rámci posúdenia pomeru prínosu a rizika veterinárnych liekov, však zahŕňajú bezpečnosť používateľov.

Vzhľadom na to, že odporúčaná dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti u oviec na gastrointestinálne nematódy je už povolená pre všetky veterinárne lieky, na ktoré sa vzťahuje toto konanie o postúpenej veci pre inú indikáciu (t. j. na liečbu pečenej motolice u oviec), bezpečnosť používateľov už bola hodnotená a vzťahujú sa na ňu existujúce povolenia lieku. Preto sa v súvislosti so zvýšenou dávkou na 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti pri liečbe gastrointestinálnych nematód neočakávajú žiadne ďalšie výhrady týkajúce sa bezpečnosti používateľov.

Bezpečnosť pre životné prostredie

Boli prijaté odpovede od troch držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktorí predložili posúdenie rizík pre životné prostredie (ERA) s príslušnými štúdiami a odkazmi. Výbor CVMP vyhodnotil predložené údaje z hľadiska vedeckej platnosti a regulačnej vhodnosti, pokiaľ ide o požiadavky na štúdie a požiadavky ERA, v súlade so súčasnými usmerneniami. Pri posudzovaní výborom CVMP boli preto použité len údaje zo spoľahlivých a platných štúdií, ktoré spĺňajú tieto kritériá.

Pokiaľ ide o údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nezistilo sa žiadne riziko pre vodné prostredie, ale bolo možné identifikovať riziko pre suchozemské prostredie a konkrétne pre trusovú faunu na základe použitia albendazolu u oviec podľa dávkovacieho režimu odporúčaného v tomto konaní (7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, jedna dávka).

Výbor CVMP posúdil údaje ERA, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, pretože sa to požadovalo v kontexte tohto postúpenia veci v prípade, že výbor odporučí novú dávku. Keďže však dávka odporúčaná výborom CVMP pre gastrointestinálne indikácie je už povolená pre všetky príslušné veterinárne lieky v prípade inej indikácie (t. j. neodporúčala sa žiadna predtým nepovolená dávka), výbor CVMP v rámci tohto konania o postúpenej veci ďalej nezohľadňoval údaje ERA a dospel k záveru, že v prípade navrhovanej dávky neboli identifikované žiadne nové riziká pre životné prostredie okrem tých, ktoré už boli známe.

Pomer prínosu a rizika

Priamy terapeutický prínos

Albendazol je osvedčené širokospektrálne antihelmintikum, ktoré patrí k benzimidazolom. Jeho spôsob účinku je dobre charakterizovaný a zahŕňa selektívnu väzbu β -tubulínu u citlivých helmintov, čo vedie k narušeniu tvorby mikrotubulov, zhoršeniu absorpcie glukózy, úbytku energie a smrti parazita.

Liek sa používa na liečbu rôznych črevných parazitických infekcií vrátane gastrointestinálnych infekcií spôsobených nematódami, pľúcnyimi červami a pásomnicami a na liečbu dospelých pečeňových motolíc.

Veterinárne lieky obsahujúce albendazol v rámci tohto postúpenia veci sa u oviec používajú už desaťročia na účinnú liečbu širokej škály gastrointestinálnych infekcií spôsobených nematódami.

Ďalšie prínosy

Veterinárne lieky obsahujúce albendazol sú dobre tolerované a u cieľového druhu zvierat, oviec, nespôsobujú závažné systémové nežiaduce udalosti.

Posudzovanie rizika

Kvalita nespádala do rozsahu tohto konania o postúpenej veci, a preto sa konkrétne neposudzovala.

V prípade veterinárnych liekov, ktoré sú predmetom tohto konania o postúpenej veci, bolo identifikované riziko naznačujúce nevhodný dávkovací režim, t. j. príliš nízke dávky vo vzťahu k indikácii proti gastrointestinálnym nematodám.

Riziko nevhodného dávkovacieho režimu je spojené so zvýšeným rizikom rozvoja antihelmintickej rezistencie. Antihelmintická rezistencia voči albendazolu je dobre opísaná.

Na základe dostupných údajov sa celkovo neočakáva, že úprava dávky na 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti u cieľového druhu zvierat, oviec, na liečbu gastrointestinálnych nematód vzhľadom na výhrady týkajúce sa rezistencie, bude mať vplyv na bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov, bezpečnosť spotrebiteľov alebo že povedie k nejakým novým výhradám týkajúcim sa bezpečnosti životného prostredia. Tento záver podporuje aj skutočnosť, že dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti je už schválená v prípade všetkých príslušných veterinárnych liekov pre inú indikáciu, t. j. na liečbu druhu *Fasciola hepatica* u oviec.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Úpravou dávky na 7,5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti u oviec na liečbu gastrointestinálnych nematód sa riziká súvisiace s nedostatočnou účinnosťou znižujú a rozvoj antihelmintickej rezistencie sa považuje za oneskorený.

Medzi ďalšie opatrenia na riadenie rizík patrí uvedenie upozornení v informáciách o lieku, v ktorých sa uvádzajú ďalšie stratégie vrátane prevencie nedostatočného dávkovania, zachovania refúgií, cielenej selektívnej liečby a bežného parazitologického monitorovania. Tieto opatrenia sú nevyhnutné na spomalenie selekcie a šírenia populácií rezistentných nematód.

Okrem toho, keďže odporúčaná dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti je už povolená pri všetkých dotknutých veterinárnych liekoch pre inú indikáciu, žiadne ďalšie opatrenia na zmiernenie rizík, pokiaľ ide o bezpečnosť spotrebiteľov, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov alebo bezpečnosť životného prostredia, sa nepovažovali za potrebné.

Všetky opatrenia na zmiernenie rizík, ktoré už existujú v informáciách o lieku pre príslušné veterinárne lieky, zostanú zachované.

Hodnotenie celkového pomeru prínosu a rizika

Veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako jedinou účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie sa považujú za účinné proti rôznym parazitom u cieľového druhu zvierat, oviec.

Albendazol je širokospektrálne antihelmintikum patriace k benzimidazolom. Tak ako v prípade iných antihelmintík, aj albendazol sa má používať obozretne a len vtedy, ak je to potrebné z lekárskeho hľadiska. Okrem toho sa má zabrániť akémukoľvek zbytočnému používaniu, príliš dlhým obdobiam liečby a nedostatočnému dávkovaniu.

Výbor CVMP na základe posúdenia všetkých dostupných údajov celkovo dospel k záveru, že v súčasných európskych terénnych podmienkach schválené dávky albendazolu alebo nižšie limity dávky 3,75 – 5,0 mg/kg telesnej hmotnosti na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec už nezabezpečujú konzistentnú a spoľahlivú účinnosť a môžu prispieť k ďalšiemu rozvoju rezistencie voči albendazolu. Preto sa považuje za potrebné upraviť dávku na 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti, aby sa zabezpečila účinná liečba pre uvedenú indikáciu a prispelo sa k oddialeniu rozvoja antihelmintickej rezistencie.

Okrem toho sa odporúča uviesť v informáciách o lieku príslušné upozornenia ako doplňujúce opatrenie na riadenie rizík s cieľom ešte viac zmierniť výskyt a šírenie populácií rezistentných nematód.

Odporúčaná dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti je už povolená pre inú indikáciu pri všetkých príslušných veterinárnych liekoch a nezistili sa žiadne nové riziká, pokiaľ ide o bezpečnosť

cieľových zvierat, bezpečnosť spotrebiteľov, bezpečnosť používateľov alebo ochranu životného prostredia.

Záver týkajúci sa pomeru prínosu a rizika

Vzhľadom na odôvodnenie konania o postúpenej veci a dostupné údaje vrátane údajov, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika pre príslušné veterinárne lieky ostáva pozitívny s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

Odôvodnenie zmien v informáciách o lieku (súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov)

Kedže:

- výbor CVMP vzal na vedomie konanie o postúpenej veci podľa článku 82 nariadenia (EÚ) 2019/6 pre veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako jedinú účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie s dávkami alebo nižšími limitmi dávky 3,75 – 5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti s cieľom zabezpečiť primeranú účinnosť proti gastrointestinálnym nematódam u oviec a zároveň obmedziť riziko rozvoja rezistencie voči albendazolu,
- výbor CVMP preskúmal dostupné údaje na podporu dávkovacieho režimu, odbúravania rezíduí, rizika pre životné prostredie, bezpečnosti cieľových zvierat a rizika antiparazitickej rezistencie,
- výbor CVMP konštatoval, že veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako jedinú účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie pre ovce sú povolené už desaťročia,
- výbor CVMP vzal na vedomie, že albendazol je širokospektrálne antihelmintikum z triedy benzimidazolov. Veterinárne lieky obsahujúce albendazol sa bežne používajú už desaťročia u hovädzieho dobytku, oviec, kôz, ošípaných, králikov, vtákov, psov a mačiek. V prípade prežúvavcov, a najmä oviec, sa veterinárne lieky obsahujúce albendazol používajú na liečbu gastrointestinálnych nematód, pľúcnych červov, pásomníc a dospelých pečenevých motolíc. V celej Európe však bola hlásená vznikajúca rezistencia voči benzimidazolom používaným na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec,
- výbor CVMP posudzoval, ktorý dávkovací režim (miera dávky, dávkovací interval a trvanie liečby) by bol vhodný pre veterinárne lieky s dávkami alebo nižšími limitmi dávky 3,75 – 5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti, aby sa zabezpečila primeraná účinnosť proti gastrointestinálnym nematódam u oviec a súčasne sa obmedzilo riziko rozvoja rezistencie voči albendazolu,
- vzhľadom na uvedené aspekty a na základe dostupných údajov výbor CVMP dospel k záveru, že dávky príslušných veterinárnych liekov je potrebné revidovať,
- výbor CVMP odporučil dávku 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec s cieľom minimalizovať riziko rozvoja rezistencie voči albendazolu a zabezpečiť maximálnu účinnosť. Táto úprava optimalizuje účinnosť bez ohrozenia bezpečnosti a je v súlade s najlepšimi parazitologickými postupmi na oddialenie rozvoja antihelmintickej rezistencie.

- nepredpokladá sa, že úprava dávky na 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti u cieľových druhov zvierat, oviec, na liečbu gastrointestinálnych nematód bude mať vplyv na bezpečnosť cieľových zvierat, používateľov a spotrebiteľov vzhľadom na výhrady týkajúce sa rezistencie, alebo že povedie k novým výhradám týkajúcim sa bezpečnosti životného prostredia. Tento záver podporuje aj skutočnosť, že dávka 7,5 mg albendazolu/kg telesnej hmotnosti je už povolená pri všetkých príslušných veterinárnych liekoch pre inú indikáciu, t. j. na liečbu druhu *Fasciola hepatica* u oviec,
- výbor CVMP považoval za užitočné uviesť v informáciách o lieku ďalšie informácie, t. j. príslušné upozornenia ako doplňujúce opatrenie na riadenie rizík s cieľom ešte viac zmierniť vznik a šírenie populácií rezistentných nematód.

Stanovisko výboru CVMP

Výbor CVMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich albendazol ako jedinu účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie pre ovce ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných v prílohe III.

Výbor CVMP preto odporúča zmenu podmienok povolení na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce albendazol ako jedinu účinnú látku vo forme perorálnej suspenzie pre ovce.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Poznámka:

Tieto zmeny v príslušných častiach informácií o lieku sú výsledkom konania o postúpenej veci.

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Existujúce informácie o lieku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu) tak, aby sa v nich odrážalo schválené znenie uvedené ďalej.

A. Súhrn charakteristických vlastností lieku

3.4 Osobitné upozornenia (vzor QRD v9.1)/**4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh** (vzor QRD v8.2)

Pridajte k všetkým veterinárnym liekom nasledujúce odporúčanie a nahradte existujúce zastarané znenie (ak je to relevantné) týmto textom:

Zbytočné používanie antiparazitických veterinárných liekov môže zvýšiť selekčný tlak na rezistenciu a viesť k zníženiu účinnosti. Rozhodnutie o použití veterinárneho lieku má byť založené na potvrdení druhov parazitov a záťaže alebo rizika infekcie na základe epidemiologických vlastností v prípade každého stáda/krdľa.

Opakované používanie počas dlhšieho obdobia, najmä ak sa použije rovnaká trieda látok, zvyšuje riziko rozvoja rezistencie. V stáde/krdli je zachovanie citlivého refúgia nevyhnutné na zníženie tohto rizika. Je potrebné vyhnúť sa systematicky aplikovanej liečbe na základe intervalu a liečbe celého stáda/krdľa. Namiesto toho treba liečiť len vybrané jednotlivé zvieratá alebo podskupiny (cieľená selektívna liečba), ak je to možné. To sa má kombinovať s príslušnými opatreniami v oblasti manažmentu chovu a pastvín. Je potrebné vyžiadať si od zodpovedného veterinárneho lekára usmernenie pre každé konkrétne stádo/krdle.

Rezistencia voči benzimidazolom (ktorá zahŕňa albendazol) bola hlásená v celej Európe pri druhoch *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* a *Trichostrongylus* spp. u malých prežúvavcov. V prípade druhu *H. contortus* bola hlásená multilieková rezistencia voči benzimidazolom, imidazotiazolom a makrocyclickým laktómom, ako aj vedľajšia rezistencia voči všetkým benzimidazolom.

Pri použití tohto veterinárneho lieku sa majú zohľadniť miestne informácie o citlivosti cieľových parazitov, ak sú k dispozícii.

Odporúča sa ďalej prešetriť prípady podozrenia na rezistenciu pomocou vhodnej diagnostickej metódy (napr. test na zníženie počtu vajčiek v stolici).

Potvrdená rezistencia sa má nahlásiť držiteľovi povolenia na uvedenie na trh alebo príslušným orgánom.

3.9 Cesty podania a dávkovanie (vzor QRD v9.1)/**4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku** (vzor QRD v8.2)

Nahradte vo všetkých veterinárných liekoch súčasný dávkovací režim na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec týmto znením:

Ovce:

Gastrointestinálne nematódy: 7,5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti v jednej liečbe.

V prípade, že sú v informáciách o lieku pre určité veterinárne lieky uvedené konkrétne druhy nematód, majú sa zachovať.

V prípade potreby sa majú zachovať konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovacieho režimu pre pečňové motolice a pľúcne červy.

Pridajte k všetkým veterinárnym liekom nasledujúce odporúčanie a nahradte existujúce zastarané znenie (ak je to relevantné) týmto textom:

Nedostatočné dávkovanie môže viesť k neefektívnemu používaniu a môže podporiť rozvoj rezistencie.

Na zaistenie podania správnej dávky je potrebné čo najpresnejšie stanoviť živú hmotnosť.

Je potrebné dôkladne skontrolovať presnosť dávkovacej pomôcky.

C. Písomná informácia pre používateľov

6. Osobitné upozornenia (vzor QRD v9.0)/12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA (vzor QRD v8.2)

Osobitné upozornenia: (vzor QRD v9.0)/Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh: (vzor QRD v8.2)

Pridajte k všetkým veterinárnym liekom nasledujúce odporúčanie a nahradte existujúce zastarané znenie (ak je to relevantné) týmto textom:

Zbytočné používanie antiparazitických veterinárnym liekov môže zvýšiť selekčný tlak na rezistenciu a viesť k zníženiu účinnosti. Rozhodnutie o použití veterinárneho lieku má byť založené na potvrdení druhov parazitov a záťaže alebo rizika infekcie na základe epidemiologických vlastností v prípade každého stáda/krdľa.

Opakované používanie počas dlhšieho obdobia, najmä ak sa použije rovnaká trieda látok, zvyšuje riziko rozvoja rezistencie. V stáde/krdli je zachovanie citlivého refúgia nevyhnutné na zníženie tohto rizika. Je potrebné vyhnúť sa systematicky aplikovanej liečbe na základe intervalu a liečbe celého stáda/krdľa. Namiesto toho treba liečiť len vybrané jednotlivé zvieratá alebo podskupiny (cieľená selektívna liečba), ak je to možné. To sa má kombinovať s príslušnými opatreniami v oblasti manažmentu chovu a pastvín. Je potrebné vyžiadať si od zodpovedného veterinárneho lekára usmernenie pre každé konkrétne stádo/krdle.

Rezistencia voči benzimidazolom (ktorá zahŕňa albendazol) bola hlásená v celej Európe pri druhoch *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* a *Trichostrongylus* spp. u malých prežúvavcov. V prípade druhu *H. contortus* bola hlásená multilieková rezistencia voči benzimidazolom, imidazotiazolom a makrocyclickým laktónom, ako aj vedľajšia rezistencia voči všetkým benzimidazolom.

Pri použití tohto veterinárneho lieku sa majú zohľadniť miestne informácie o citlivosti cieľových parazitov, ak sú k dispozícii.

Odporúča sa ďalej prešetriť prípady podozrenia na rezistenciu pomocou vhodnej diagnostickej metódy (napr. test na zníženie počtu vajčiek v stolici).

Potvrdená rezistencia sa má nahlásiť držiteľovi povolenia na uvedenie na trh alebo príslušným orgánom.

8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku (vzor QRD v9.0)/
8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU (vzor QRD v8.2)

Nahradte vo všetkých veterinárnych liekoch súčasný dávkovací režim na liečbu gastrointestinálnych nematód u oviec týmto znením:

Ovce:

Gastrointestinálne nematódy: 7,5 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti v jednej liečbe.

V prípade, že sú v informáciách o lieku pre určité veterinárne lieky uvedené konkrétne druhy nematód, majú sa zachovať.

V prípade potreby sa majú zachovať konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovacieho režimu pre pečeňové motolice a pľúcne červy.

Pridajte k všetkým veterinárnym liekom nasledujúce odporúčanie a nahradte existujúce zastarané znenie (ak je to relevantné) týmto textom:

Nedostatočné dávkovanie môže viesť k neefektívnemu používaniu a môže podporiť rozvoj rezistencie.

Na zaistenie podania správnej dávky je potrebné čo najpresnejšie stanoviť živú hmotnosť.

Je potrebné dôkladne skontrolovať presnosť dávkovacej pomôcky.