

Priloga I

Seznam zdravil za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih po nacionalnem postopku

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Avstrija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Bolgarija	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Hrvaška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Hrvaška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Hrvaška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Ciper	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Ciper	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Ciper	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Češka	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Češka	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Češka	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Češka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Češka	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Češka	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Danska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Danska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Estonija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Estonija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Francija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Francija	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce, koze	peroralna uporaba
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Nemčija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo (calf), ovce, koze	peroralna uporaba
Grčija	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Grčija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Grčija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Grčija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo (calf), ovce, koze	peroralna uporaba
Grčija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Grčija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo (calf), ovce, koze	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Grčija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Madžarska	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Madžarska	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Madžarska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Madžarska	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	peroralna suszpenzija	ovce	peroralna uporaba
Madžarska	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	peroralna suszpenzija	ovce	peroralna uporaba
Madžarska	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	peroralna suszpenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	peroralna suszpenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suszpenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	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	peroralna suspensija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspensija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspensija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspensija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspensija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Latvija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Latvija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Norveška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Poljska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Poljska	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Poljska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Portugalska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Portugalska	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Portugalska	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Portugalska	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	peroralna suspenzija	ovce, koze	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Romunija	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Romunija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Romunija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze, wild ruminants	peroralna uporaba
Romunija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Romunija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Romunija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Romunija	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Romunija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze, camel	peroralna uporaba
Romunija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Romunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Slovaška	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Slovaška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Slovaška	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Slovaška	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Slovaška	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Slovenija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Slovenija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Španija	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Španija	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	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Španija	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Španija	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	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Španija	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	peroralna suspenzija	ovce, koze	peroralna uporaba
Španija	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Švedska	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	peroralna suspenzija	ovce	peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Velika Britanija (Severna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska)	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska)	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska)	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Velika Britanija (Severna Irska)	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	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba
Velika Britanija (Severna Irska)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	peroralna suspenzija	pitovno govedo, ovce	peroralna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo informacij o zdravilu

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki kot edino učinkovino vsebujejo albendazol in so v obliki peroralne suspenzije za ovce (glejte Prilogo I)

Uvod

Albendazol je širokospektralni antihelmintik iz razreda benzimidazolov. Benzimidazoli pri dovzetnih parazitih delujejo tako, da ovirajo znotrajcelični mikrotubulni transportni sistem, in sicer s selektivno vezavo na tubulin, pri čemer se ta poškoduje, kar prepreči polimerizacijo tubulina in zavira tvorbo mikrotubulov (Plumb, 2005)¹.

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, se že desetletja obsežno uporabljajo pri govedu, ovcah, kozah, prašičih, kuncih, pticah, psih in mačkah. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, se pri prežvekovalcih, zlasti ovcah, uporabljajo za zdravljenje gastrointestinalnih nematod, pljučnih črvov, trakulj in odraslih velikih metljajev. Vendar po vsej Evropi poročajo o novonastali odpornosti gastrointestinalnih nematod proti benzimidazolu pri ovcah (Borgstemde *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan in Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Med nedavnim decentraliziranim postopkom (ES/V/0431/001/DC), predloženim v skladu s členom 18 Uredbe (EU) 2019/6, je bilo ugotovljeno, da je na trgu več zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključno z „Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe“, referenčnim zdravilom v prej navedenem decentraliziranem postopku, ki so indicirana za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah v odmerkih ali spodnjih mejnih odmerkih razpona od 3,75 mg do 5 mg albendazola/kg telesne mase. Pravzaprav številne znanstvene publikacije kažejo, da lahko odmerki do 5 mg albendazola/kg telesne mase pomenijo resno tveganje za nezadostno učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²) ter za selekcijo za pojav odpornosti proti

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

² Borgstemde 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 in 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. 2012 a

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

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

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

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

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

albendazolu v sklopu odpornosti proti benzimidazolu, ki je v Evropi pri gastrointestinalnih nematodah pri ovcah že prisotna.

Poleg tega je Nemčija ugotovila, da odmerki albendazola v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah niso usklajeni po vsej Evropski uniji in znašajo od 3,75 do 15 mg albendazola na kg telesne mase.

Iz zgoraj navedenih razlogov je Nemčija menila, da je treba opraviti pregled zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralnih suspenzij ter indicirana proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, z odmerki ali spodnjimi mejnimi odmerki razpona od 3,75 mg do 5 mg albendazola/kg telesne mase. Zato je Nemčija v interesu Unije zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) pri agenciji v skladu s členom 82 Uredbe (EU) 2019/6.

Cilj tega pregleda je bil zagotoviti varno in učinkovito uporabo teh zdravil ter preprečiti nepotrebna tveganja, povezana z razvojem odpornosti proti parazitom. Poleg tega je Nemčija menila, da je treba ovrednotiti študije o ostankih, študije varnosti ciljnih živali in študije varnosti za okolje, saj lahko morebitno povečanje priporočenega odmerka vpliva na varnost potrošnikov, ciljnih živali in okolja.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Pri tem postopku je moral odbor proučiti, kateri režim odmerjanja (tj. odmerek, interval odmerjanja in trajanje zdravljenja) albendazola je potreben za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se zagotovi ustrezna učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, hkrati pa omeji tveganje za razvoj odpornosti proti albendazolu. Če bi bila potrebna sprememba režima odmerjanja, je treba pri zadevnih zdravilih razmisliti tudi o določitvi ustrezne karence za ovce in oceni morebitnega vpliva novega priporočenega odmerka na varnost ciljnih živali ter oceno tveganja za okolje. Na podlagi te zahteve je odbor CVMP menil, da je treba oceniti tudi morebiten vpliv vseh predlaganih sprememb režima odmerjanja na varnost uporabnikov.

Odgovore na seznam vprašanj odbora CVMP v zvezi s tem napotitvenim postopkom je predložilo deset imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom. Nekateri so predložili obsežno dokumentacijo, svežnje literature in povzetke, drugi pa le omejene informacije, ki so bile omejene predvsem na kvalitativno in kvantitativno sestavo njihovih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Znatno delež predloženih lastniških in objavljenih študij, ki so bile pripravljene pred več kot 15–20 leti, je odražal znanstvene standarde, vzorce občutljivosti na parazite in stanje odpornosti, ki so prevladovali v času izdaje prvotnega dovoljenja. Nasprotno pa je bilo na voljo razmeroma malo terenskih študij, ki bi posebej obravnavale trenutno učinkovitost albendazola v odobrenih odmerkih.

Da bi odbor CVMP omogočil kritično oceno in podprl izpeljavo učinkovitega odmerka, je iz objavljene literature določil dodatne reference.

Zaradi pomislekov glede omejenega pomena preteklih podatkov so bile za oceno učinkovitosti glede trenutnega stanja upoštevane samo študije iz literature in terenske študije (vključno s terenskimi študijami za določitev in potrditev odmerka), ki so bile objavljene ali izvedene od leta 2011 naprej, vključno z dodatnimi referencami, ki jih je opredelil odbor CVMP. Ker je bil namen ocene oceniti trenutno učinkovitost albendazola v odmerkih ali manjših mejnih odmerkih razpona 3,75–5 mg/kg telesne mase v okviru nastajajoče odpornosti, je odbor CVMP svojo oceno omejil na podatke, pridobljene v zadnjih 15 letih. Čeprav za antiparazitike za uporabo v veterinarski medicini ni določeno uradno presečno obdobje, je odbor CVMP v nasprotju z antibiotiki, za katere je v smernicah odbora CVMP o oceni tveganja za javno zdravje zaradi protimikrobne odpornosti zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalskih vrstah za proizvodnjo živil

(EMA/CVMP/LDP/706442/2013)¹³ določena petletna omejitev, poskušal doseči ravnovesje med starostjo in znanstvenim pomenom razpoložljivih dokazov, hkrati pa se je izognil izključitvi prevelikega števila referenc. To je privedlo do sprejetja 15-letnega časovnega okvira.

Ocenjeno je bilo, da pretekli podatki podpirajo opredelitev farmakokinetike, varnosti in splošnih vzorcev učinkovitosti, vendar so bili manj pomembni za ocenjevanje trenutne učinkovitosti in odpornosti.

Odbor CVMP je ocenil podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in dodatno literaturo, ki jo je določil odbor CVMP za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol in so na voljo v obliki peroralnih suspenzij, odobrena za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah v odmerkih ali spodnjih mejnih odmerkih razpona 3,75–5 mg/kg telesne mase.

Kakovostna in količinska sestava

Osem imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je predložilo kakovostno in količinsko sestavo svojih zdravil, sedem od njih pa je predložilo tudi ustrezne specifikacije zdravila.

Čeprav se formulacije zdravil razlikujejo po sestavi pomožnih snovi in specifikacijah, vsa zdravila vsebujejo enako učinkovino in se dajejo na enak način.

Večina navedenih pomožnih snovi je bila na splošno ocenjena kot farmakološko neaktivna, tj. v predloženih sestavah niso bile ugotovljene pomožne snovi, ki vplivajo na biološko uporabnost po peroralnem dajanju. Na podlagi tega se ni pričakovalo, da bi te pomožne snovi vplivale na absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje učinkovine ali imele bistvene učinke, povezane s formulacijo, na biološko uporabnost in farmakokinetiko.

Vendar pa ob upoštevanju znanih lastnosti nekaterih pomožnih snovi, ki so prisotne v nekaterih formulacijah, morebitnega učinka na farmakokinetični profil ni mogoče popolnoma izključiti. Kljub temu se zadevne formulacije tržijo že več let in so v nekaterih primerih podprte s farmakokinetičnimi podatki o posameznih zdravilih (glejte poglavje o farmakokinetiki spodaj).

Glede na obsežno prisotnost teh zdravil na trgu ni bilo pričakovati, da bi kateri koli hipotetični vpliv na farmakokinetiko, povezan s pomožno snovjo, pomenil klinično pomemben vpliv na učinkovitost. Tako se je štelo, da opažene razlike v sestavi pomožnih snovi nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost, zato je odbor CVMP menil, da je znanstveno utemeljeno izpeljati in uporabljati enoten režim odmerjanja za vse formulacije zdravil. Čeprav vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili sestave in specifikacij svojih zdravil, ni bilo pričakovati, da bi odsotnost teh podatkov vplivala na splošno oceno ali sprejete zaključke.

Farmakokinetika

Pet imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je predložilo informacije o farmakokinetiki peroralno uporabljenega albendazola, ki so sestavljene iz lastniških podatkov in referenc iz objavljene znanstvene literature. Na splošno so bile lastniške študije razmeroma stare, kar je skladno z dejstvom, da so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, odobrena že od 60. let prejšnjega stoletja. Vendar starost študij na splošno nima vpliva na farmakokinetiko snovi; sčasoma so se lahko izboljšale samo analitske metode. Kot taki so bili predloženi podatki v okviru tega napotitvenega postopka ocenjeni kot veljavni.

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](#)

V nekaterih predloženih študijah ali publikacijah o farmakokinetiki je bil uporabljen čisti albendazol ali različna odobrena zdravila, ki so kot učinkovino vsebovala albendazol. Opozoriti je treba, da so študije in publikacije na različnih lokacijah neodvisno izvedli različni raziskovalci, ki so uporabljali različno opremo. Zato je spremenljivost farmakokinetičnih parametrov pri enakem odmerku lahko posledica različnih formulacij.

Podatki o bioekvivalenci niso pokazali pomembnega vpliva razlik v formulaciji na sistemsko izpostavljenost pri uporabi enakih odmerkov. To so dokazali v študijah bioekvivalence, ki sta jih predložila dva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (v katerih so ocenjevali tri jakosti v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase oziroma dve zdravili v odmerku 10 mg/kg telesne mase). V drugi študiji so ocenjevali farmakokinetiko in učinkovitost dveh odobrenih zdravil v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase, ki sta izkazali primerljivo učinkovitost proti *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* in *N. battus*.

Poleg tega so bili lastniški podatki dopolnjeni s štirimi referencami iz objavljene literature (1991–2004). V dveh študijah so ocenjevali farmakokinetiko čistega albendazola in ne odobrenih zdravil. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ so preučevali farmakokinetiko peroralno in intraruminalno uporabljenega albendazola v odmerku 5 mg/kg telesne mase, pri čemer so opazili povečano biološko uporabnost albendazola, danega po intraruminalni poti. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ so proučili presnavljanje albendazola, ki so ga dajali peroralno, intravensko ali intraruminalno v odmerkih do 3,8 mg/kg telesne mase, in dokazali, da se albendazol presnavlja predvsem v jetrih, ne glede na način uporabe.

V dveh dodatnih publikacijah je bilo proučeno razmerje med farmakokinetiko v plazmi in klinično učinkovitostjo albendazola pri infestiranih živalih. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ so proučili dve različni stopnji odmerka, in sicer 3,8 mg/kg telesne mase in 7,5 mg/kg telesne mase, ter opazili sorazmerno razmerje med danim odmerkom albendazola in izmerjenimi koncentracijami obeh presnovkov albendazola v plazmi. Pri odmerku 7,5 mg/kg telesne mase so v primerjavi z odmerkom 3,8 mg/kg telesne mase opazili več kot 100-odstotno povečanje vrednosti AUC v plazmi za antihelmintični aktivni presnovek albendazolijev sulfoksid. Višja in dolgotrajna koncentracija zdravila v plazmi, izmerjena po zdravljenju z odmerkom 7,5 mg/kg telesne mase, je pri večini preučevanih gastrointestinalnih nematod izboljšala vzorec učinkovitosti (ocenjen s številom jajčec v blatu in odraslih črvov) v primerjavi z vzorcem, pridobljenim z manjšim odmerkom. Nizka nematocidna aktivnost (< 24 %), opažena proti gastrointestinalnim nematodam, kaže visoko raven odpornosti proti albendazolu v odmerku 3,8 mg/kg telesne mase. Dajanje večjega odmerka bi torej lahko privedlo do večje izpostavljenosti in izboljšanja učinkovitosti (kar bi lahko bilo pomembno za učinkovitost proti najmanj občutljivim helmintom).

V drugi študiji so Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ po peroralni uporabi (5 mg/kg telesne mase) pri odraslih ovcah opredelili kinetiko porazdelitve albendazola, fenbendazola in oksodazola v plazmi. Na splošno so dokazali, da je albendazolijev sulfoksid izkazal hitrejšo absorpcijo in večjo vrednost C_{max} kot oksafenazol, njegova koncentracija v plazmi pa se je razmeroma hitro zniževala in dosegla nezaznavne vrednosti 60 ur po dajanju albendazola.

Iz farmakokinetičnih podatkov je mogoče izpeljati pomembne zaključke. Znano je, da je albendazol predzdravilo, njegova aktivna oblika pa je presnovek albendazolijev sulfoksid, ki nastaja v jetrih. Povečanje odmerka albendazola pri ovcah je povezano z večjo izpostavljenostjo presnovkom v plazmi (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Poleg tega so Moreno *et al.* pri svojem delu dokazali neposredno povezavo

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

med farmakokinetičnim vedenjem zdravila in antihelmintično učinkovitostjo proti nematodam, odpornim proti benzimidazolu, pri ovcah. (2004)¹⁶. Čeprav to ni klasična farmakokinetična študija, je bilo kljub temu mogoče dokazati, da je povečanje odmerka albendazola pri ovcah jasno povezano z večjo izpostavljenostjo presnovkom v plazmi in višjo koncentracijo zdravila, kar je privedlo do večje učinkovitosti.

Režim odmerjanja odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Kar zadeva interval med odmerki, so vsa zadevna zdravila ne glede na odmerek odobrena za enkratno dajanje. Dokumentacija, ki so jo predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ni vključevala dokazov, da ta odmerni interval morda ni ustrezen. Poleg tega na podlagi opravljenih znanstvenih raziskav iz literature niso bili ugotovljeni podatki, ki bi pokazali, da bi alternativni interval izboljšal učinkovitost. Na tej podlagi ni dokazov, da enkratno dajanje ni ustrezno. Zato o enkratnem dajanju albendazola ni več razprave, poznejše vrednotenje režima odmerjanja pa se osredotoča na ustrezno velikost odmerka.

Določitev odmerka/potrditev odmerka

Predloženih je bilo več lastniških predkliničnih študij o določitvi in potrditvi odmerka, od katerih so bile nekatere izvedene v terenskih pogojih pri ovcah in so verjetno izhajale iz prvotnih postopkov izdaje dovoljenja za promet z zdravilom. Ker je bila večina zdravil, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, na trgu že več let, nobena od predloženih lastniških študij ni bila mlajša od 22 let.

V študijah so ocenjevali albendazol v odmerkih 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 ali 7,6 mg na kg telesne mase, zajemale pa so različne gastrointestinalne nematode, vključno z najpogostejšimi rodovi *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* in *Cooperia*. Na splošno so v večini študij ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom pri večini gastrointestinalnim nematod dokazali več kot 90-odstotno stopnjo učinkovitosti. Kljub temu so tudi v starih študijah pokazali, da se z majhnimi odmerki 2,5, 3,5 in 3,8 mg/kg telesne mase doseže spremenljiva učinkovitost pod potrebnim pragom 90 % proti *Oesophagostomum columbianum* (obliki L3 in L4 ter odrasli), za katero se zdi, da je gastrointestinalna nematoda, najmanj občutljiva za albendazol. Čeprav študije niso bile izvedene v skladu s trenutnimi smernicami, je bila večina študij z vidika zasnove študije ocenjena kot sprejemljiva.

Študija za potrditev odmerka, ki jo je leta 1991 izvedla družba Zoetis, je pokazala, da je bil odmerek 7,6 mg albendazola na kg telesne mase dovolj učinkovit proti sevom, odpornim proti tiabendazolu (s 100-odstotno učinkovitostjo proti *H. contortus* in 99,7-odstotno učinkovitostjo proti *T. colubriformis*), medtem ko odmerek 5,7 mg albendazola/kg telesne mase ni dosegel zadostnega učinka (91-odstotna učinkovitost proti *H. contortus* in 89,6-odstotna učinkovitost proti *T. colubriformis*). Čeprav je zasnova študije zastarela in vključuje majhne skupine zdravljenih živali, se šteje, da so rezultati podporne narave.

V poznejši objavi so Moreno *et al.* 2004¹⁶ poleg merjenja presnovkov albendazola v plazmi učinkovitost dveh odmerkov albendazola (3,8 in 7,5 mg/kg telesne mase) preučevali s številom jajčec. Avtorji so ugotovili, da so višje ravni presnovkov v plazmi povezane z večjo učinkovitostjo. Odmerek 7,5 mg/kg telesne mase je pri ovcah, infestiranih z nematodami, odpornimi proti benzimidazolu, dosegel večje zmanjšanje, tj. za 49,1 %, v primerjavi z zmanjšanjem za 27 % po uporabi odmerka 3,8 mg/kg telesne mase. Kljub velikim razlikam v vrednostih učinkovitosti s podobnimi vrednostmi C_{max} podatki iz študije Moreno *et al.* iz leta 2004¹⁶ kažejo, da višje vrednosti C_{max} vodijo k večji učinkovitosti, kar je mogoče doseči z dajanjem večjega odmerka albendazola. Razlike v učinkovitosti je mogoče pripisati različnim dejavnikom, kot so umetna ali naravna infestacija, območje, na katerem je bila študija izvedena, in stopnja odpornosti parazita.

Ker so bile študije izvedene pred več kot dvema desetletjema in zato dejanskega stanja odpornosti ni bilo mogoče upoštevati, še vedno ni jasno, v kolikšni meri se lahko podatki o učinkovitosti iz teh študij uporabijo za trenutne razmere. Čeprav je bila učinkovitost pri odmerkih od 3,75 mg do 5 mg/kg telesne mase ob izdaji dovoljenja za promet pred več kot dvajsetimi leti potrjena, učinkovitost teh odmerkov v tistem času ne spada v obseg tega napotitvenega postopka.

Na splošno zaključki, sprejeti na podlagi predloženih študij za določitev in potrditev odmerka, morda ne bodo več veljavni, saj odmerki, večji od 5 mg/kg telesne mase, niso bili preskušeni, študije so starejše od 20 let in imajo s sedanjega vidika omejitve glede zasnove.

Učinkovitost/odpornost

Mehanizmi odpornosti

Predloženih je bilo več publikacij o mehanizmih odpornosti, zlasti o odkritih polimorfizmih enega nukleotida (SNP – single nucleotide polymorphism) na kodonih 167, 198 in 200 gena za tubulin beta pri *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) in *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Polimorfizmi enega nukleotida, povezani z odpornostjo proti benzimidazolu, so dobro opredeljeni.

Odpornost nematod proti benzimidazolu je lahko posledica mutacije gena, ki kodira ciljno mesto, vendar se zdi, da ista mutacija v trematodu *Fasciola hepatica* ne povzroča odpornosti proti triklabendazolu (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Poleg tega lahko različne mutacije pri eni sami vrsti črvov povzročijo odpornost proti istemu antihelmintiku. Odpornost proti benzimidazolu pri *Haemonchus contortus* je na primer lahko posledica mutacije iz fenilalanina v tirozin na aminokislinskem položaju 200 gena za izotip 1 β -tubulina (Kwa *et al.*, 1994)²². Vendar pa se pogostnost te točkovne mutacije odpornosti (polimorfizem enega nukleotida) zelo razlikuje in je lahko pri populacijah, odpornih proti benzimidazolu (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), ki imajo druge mutacije (npr. v kodonu 167), majhna. Čeprav genska selekcija prispeva k odpornosti, spremembe v mehanizmih prenosa zdravila ali presnove zdravila pri eni vrsti črva prav tako predstavljajo različne mehanizme odpornosti proti istemu antihelmintiku (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glikoprotein, prenašalna beljakovina v celični membrani, ki omogoča prenos številnih različnih zdravil (vključno z

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ivermektinom, benzimidazoli in derivati imidazotiazola), lahko s povečanjem aktivnega prenosa zdravil vodi v odpornost proti več zdravilom (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Podatki avtorjev Barrère *et al.* 2012¹⁸ so pokazali, da se določeni genotipi *H. contortus*, zlasti genotipov z mutacijo v kodonu 200, selektivno obogatijo s povečano izpostavljenostjo albendazolu in da obstaja močna povezava med SNP na kodonu 167 in 200 v β -tubulinu. Vendar ta zaključek ne ustreza ugotovitvam avtorjev Leathick in Luo (2017)²⁹, ki sta ocenjevala spremenljivke, ki lahko vplivajo na selekcijo za pojav odpornosti. Poleg poti uporabe in same formulacije (ne ena ne druga ne spadata v obseg tega napotitvenega postopka) je bilo jasno ugotovljeno, da je uporaba manjših odmerkov po zdravljenju povzročila večjo frekvenco gena in s tem večjo verjetnost razvoja odpornosti ter da večja spremenljivost odmerka verjetneje povzroči odpornost kot majhna spremenljivost. Poleg tega je bilo zaključeno, da v zgodnjih fazah razvoja odpornosti, ko so geni za odpornost v populaciji še vedno redki, verjetnost parjenja določa, da so ti geni skoraj v celoti prisotni v heterozigotni obliki. Če torej te črve med zdravljenjem z zdravilom uničimo (tj. lastnost postane dejansko recesivna), se razvoj odpornosti odloži, če pa zdravljenje preživijo zaradi neučinkovitega odmerka (tj. lastnost postane dejansko dominantna), se odpornost razvije razmeroma hitro. Zato je mogoče izpeljati zaključek, da so večji odmerki in majhna spremenljivost podaljšali čas do razvoja odpornosti.

Podatki o učinkovitosti, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom

Pet imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom je predložilo podatke o učinkovitosti ali odpornosti, od katerih so štiri predložili predklinične in klinične študije, v katerih so ocenjevali učinkovitost albendazola proti različnim parazitom, kot so gastrointestinalne nematode, pljučni črvi, trakulje in veliki metljaji, v odmerkih od 2,5 do 15 mg/kg telesne mase pri ovcah. V te študije so bile vključene naravno in umetno infestirane ovce, albendazol pa so dajali peroralno, bodisi v obliki suspenzije ali kapsul.

V vseh študijah je bilo dosledno dokazano, da so za ustrezno učinkovitost glede na ciljne parazite potrebni različni odmerki albendazola. Pri gastrointestinalnih nematodah so bili učinkoviti tudi nizki odmerki, z začetkom pri 3,75 mg/kg telesne mase. Vendar je zaradi spremenljive občutljivosti med preskušeni gastrointestinalnimi nematodami najnižjo občutljivost na albendazol izkazal *Oesophagostomum columbianum*, pri čemer je bilo za doseganje zadostne učinkovitosti potreben odmerek vsaj 5 mg albendazola/kg telesne mase. Pri odmerkih 7,5 mg albendazola/kg telesne mase ali več so dokazali približno 100-odstotno učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam, neodvisno od vrste parazita. Za učinkovitost proti pljučnim črvom, trakuljam ali velikim metljajem so bili potrebni večji odmerki (z začetkom pri 7,5 mg albendazola/kg telesne mase), da bi dosegli zadostno učinkovitost zmanjšanja za $\geq 90\%$.

Opozoriti je treba, da zasnove študije niso bile v skladu s smernicami VICH GL13 (Učinkovitost antihelmintikov: posebna priporočila za ovce), kar zadeva število infektivnih stadijev za umetno infestacijo in časovnih točk infestacije, zdravljenje in avtopsijo. Vendar so ti pristopi odražali takratne prevladujoče znanstvene standarde, saj je odbor CVMP smernice VICH GL13 sprejel leta 1999. Čeprav pretekla učinkovitost odmerka albendazola 3,75–5 mg/kg telesne mase proti gastrointestinalnim nematodam v času izdaje dovoljenja za uporabo zdravila (pred več kot 20 leti) še vedno ni vprašljiva, je na podlagi zgoraj navedenega ponovno izpostavljeno, da starost študij omejuje njihov pomen za ta

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

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

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

napotitveni postopek. Zato je odbor CVMP glede na cilj vrednotenja trenutne učinkovitosti teh odmerkov v okviru nastajajoče odpornosti upošteval samo podatke, pridobljene v zadnjih 15 letih.

Na podlagi ocene predloženih informacij je odbor CVMP zaključil, da predstavljeni podatki odražajo starost in zgodovinsko ozadje teh zdravil, zato takrat sprejeti zaključki zdaj niso nujno veljavni. Čeprav so s študijami v tistem času pri različnih parazitech dokazali učinkovit odmerok v razponu od 3,75 do 7,5 mg/kg telesne mase, je trenutno stanje drugačno, saj sta pojav in širjenje odpornosti med gastrointestinalnimi nematodami pomembno vplivala na učinkovitost zdravil in tako omejila relevantnost zaključkov za trenutno stanje na terenu.

Podatki o učinkovitosti po zdravljenju v odmerkih ali spodnjih mejnih odmerkih razpona 3,75–5 mg albandazola na kg telesne mase proti gastrointestinalnim nematodam v Evropi od leta 2011

Skupno je bilo za oceno učinkovitosti albandazola pri ovcah kot pomembnih ocenjenih 15 publikacij, ki so bile tudi vključene v oceno. Ustrezno učinkovitost nad pragom 90 % so po peroralni uporabi 3,8–5 mg albandazola/kg telesne mase dokazali Martinez-Vallacares et al. 2012²⁰ in Rinaldi et al. 2014³⁰. Vendar pa so v drugih študijah³¹ pri odmerkih od 3,75 do 5 mg albandazola na kg telesne mase opazili spremenljivo učinkovitost. Čeprav je bila v nekaterih primerih dokazana zadostna učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam, so drugi dokumentirali neoptimalno učinkovitost, ki je znašala 90 % ali manj.

Predložene terenske študije so bile izvedene po vsej Evropi (v Avstriji, Belgiji, Estoniji, Franciji, Nemčiji, Grčiji, Italiji, Latviji, na Nizozemskem, Norveškem, Poljskem, Slovaškem, v Španiji, na Švedskem, v Švici in Združenem kraljestvu). Po dajanju albandazola v odobrenih odmerkih od 3,75 do 3,8 mg/kg telesne mase in 5 mg/kg telesne mase so bili najbolj razširjeni in odporni rodovi *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. in *Telloragia* spp., ki jim je običajno namenjeno zdravljenje z albandazolom. V te študije so bile vključene naravno in umetno infestirane ovce. Učinkovitost so izračunali na podlagi testa zmanjšanja števila jajčec v blatu, rezultati pa so bili v nekaterih primerih dodatno potrjeni s pirosekvenciranjem polimorfizmov enega nukleotida na kodonu 167, 198 in 200 v genu za tubulin β 1. Poleg tega so v nekaterih primerih, v katerih so preskušali različne antihelmintike, kot so levamizol, ivermektin ali moksidektin, opazili odpornost proti več zdravilom.

V številnih publikacijah so v zadnjih 15 letih poročali o nezadostni učinkovitosti po peroralni uporabi albandazola v odmerku 3,75–5 mg/kg telesne mase pri ovcah. Te ugotovitve kažejo na prisotnost odpornosti proti antihelmintikom pri gastrointestinalnih nematodah po vsej Evropi, kar so pogosto odkrili na območjih, na katerih so bile opravljene študije. Priznava pa se, da je prišlo do pristranskosti pri preferenčnem vzorčenju posameznih kmetij z domnevno odpornostjo proti antihelmintikom, raziskovalna prizadevanja pa so bila pristranska v smeri zahodne Evrope. Zdi se, da so območja v vzhodni Evropi premalo zastopana, vendar ni bilo mogoče sklepati, da v teh delih Evrope ni morebitnih

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

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

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

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

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

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

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

težav z nezadostno učinkovitostjo proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, ampak da je to posledica pomanjkanja podatkov s teh območij. Ker so podatki o stalnem spremljanju zaradi stroškovno in delovno intenzivnih preiskav ter spremenljivega skladnega ravnanja kmetov redki, so tudi podatki o odpornosti na terenu redki in morda ne odražajo v celoti širšega dejanskega stanja v zvezi z učinkovitostjo antihelmintičnega zdravljenja z albendazolom pri ovcah na terenu.

V zvezi z oceno podatkov je treba opozoriti, da je bila učinkovitost v vseh študijah izračunana predvsem na podlagi samo analize testov zmanjšanja števila jajčec v blatu. Čeprav je test zmanjšanja števila jajčec v blatu ustrezen za ugotavljanje odsotnosti učinkovitosti v pogojih na terenu, je treba določitev odpornosti v idealnem primeru potrditi s preiskavami, kot je pirosekvenciranje, da se odkrijejo odgovorni polimorfizmi enega nukleotida. V študijah, v katerih je bilo po testu zmanjšanja števila jajčec v blatu izvedeno pirosekvenciranje, so bili podatki *in vivo* potrjeni. Odpornost proti benzimidazolu so odkrili na položajih kodonov 167 (8 %) in 200 (92 %) izotipa-1 gena za tubulin beta pri *H. contortus*, položajih kodonov 198 (47 %) in 200 (43 %) pri *T. circumcincta* ter na položaju 200 (100 %) pri *T. colubriformis* (Claerebreyt *et al.*, 2020)⁶. Kot pa je navedeno zgoraj, so bili podlaga za oceno učinkovitosti in odpornosti v večini študij samo rezultati testa zmanjšanja števila jajčec v blatu. V smernicah svetovnega združenja za napredek parazitologije v veterini (The World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology) (Kaplan *et al.*, 2023)³² so opredelili pogoje, ki morajo biti izpolnjeni za izpeljavo zaključkov o odpornosti proti antihelmintikom na podlagi nezadostne učinkovitosti, izračunane iz testa zmanjšanja števila jajčec v blatu. Ti pogoji vključujejo ustrezen odmerik in dajanje, uporabo ustrezno shranjenega zdravila znotraj roka uporabnosti, vzorčenje istih živali pred zdravljenjem in po njem v ustreznem časovnem presledku, pravilno označene in shranjene sveže vzorce blata, metodo, uporabljeno za določitev števila jajčec v blatu, ki je primerna za test zmanjšanja števila jajčec v blatu, ustrezne uporabljene laboratorijske tehnike, preskušeno zdravilo je bilo predhodno dokazano učinkovito proti ciljnim parazitom pri preskušenem odmerku, na voljo je bilo zadostno število živali in izločenih jajčec, uporabljene so bile ustrezne statistične metode in zagotovljena je bila kakovost antihelmintika. Večina teh standardov je v skladu z dobro veterinarsko prakso, in čeprav to ni izrecno navedeno, se domneva, da so bili ti pogoji v študijah z odobrenim zdravilom zato izpolnjeni. Zato se rezultati, ki temeljijo na analizi testa zmanjšanja števila jajčec v blatu, štejejo za veljavne in primerne za odkrivanje odpornosti v pogojih na terenu (če so izpolnjeni pogoji). Čeprav je bila v skladu z zgoraj navedenimi rezultati testa zmanjšanja števila jajčec v blatu potrjena odpornost proti antihelmintikom, je treba upoštevati, da mora biti vsaj 25 % populacije črvov odpornih, da bodo pridobljeni zanesljivi rezultati, tako da lahko sprva šibka odpornost ostane neodkrita. Kljub omejitvam testa zmanjšanja števila jajčec v blatu je to uveljavljena diagnostična metoda, ki je izvedljiva v pogojih na terenu.

Kadar pa so bili podatki na voljo, so bile ugotovitve v zvezi z njimi zaskrbljujoče. Po vsej Evropi so v zadnjih 15 letih opazili povečanje pojavnosti razvoja odpornosti, kot je podrobneje opisano v nadaljevanju. To je zlasti problematično zaradi omejenega števila razredov antihelmintikov, odobrenih za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah (benzimidazoli, makrociklični laktoni, imidazotiazoli, derivati amino-acetonitrila, salicilanilid). Poleg tega so v več študijah dokumentirali odpornost proti več zdravilom pri vseh preskušanih učinkovinah (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Vallacares *et al.* 2015³³, Geurden *et al.* 2014³⁴), kar je pomembno omejilo terapevtske alternative. To je bilo utemeljeno z nemško nacionalno raziskavo, ki so jo izvedli Voigt *et al.* 2022¹² in v kateri so

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.

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.

pokazali, da je uporaba benzimidazolov ali makrocikličnih laktonov proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah privedla do ravni učinkovitosti pod potrebnim pragom ≥ 90 %.

V študiji avtorjev Kaplana in Vidyashankarja (2012)⁴ je bil podan pregled razširjenosti odpornosti proti antihelmintikom po vsem svetu pri različnih ciljnih živalskih vrstah. Čeprav je bil ta napotitveni postopek osredotočen na učinkovitost albendazola pri ovcah v Evropi, so močno nezadostni rezultati učinkovitosti in odpornosti proti več zdravilom v neevropskih državah zaskrbljujoči. Čeprav so bile opisane ravni razširjenosti odpornosti v Evropi prav tako nižje v primerjavi z drugimi celinami in državami, je odpornost proti benzimidazolu zelo razširjena. Do razvoja odpornosti so privedli morebitno premajhno odmerjanje, ponavljajoča se uporaba istega razreda snovi in nezadostno število občutljivih črvov, ki se ohranjajo v populaciji „v zatočišču“. Zato je treba opozoriti, da se stanje odpornosti proti benzimidazolu po vsem svetu zelo razlikuje, vendar so bili v tem napotitvenem postopku upoštevani samo evropski podatki.

Poleg tega je en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil pregled farmakovigilančnih poročil o primerih domnevnega pomanjkanja pričakovane učinkovitosti proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, zdravljenih z zdravilom, ki vsebuje albendamustin, po vsem svetu v obdobju od 1. januarja 2015 do 31. decembra 2024. Vendar zaradi omejenih informacij, predloženih v teh poročilih (o potrjenih infestacijah pred zdravljenjem, potrditvi infestacije na podlagi kliničnih simptomov in ne parazitoloških metod, pomanjkanja informacij o dodatnih zdravilih, natančnega časovnega okvira uspešnega zdravljenja in s tem vprašanja, ali so bili po zdravljenju odkriti paraziti zaradi nezadostne učinkovitosti ali ponovne infestacije), povezave z odpornostjo proti antihelmintikom na podlagi farmakovigilančnih podatkov, ki jih je predložil ta imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni bilo mogoče potrditi. Čeprav družbe, ki so poročale o zmanjšani učinkovitosti, niso predložile nobenih dodatnih farmakovigilančnih podatkov, je treba opozoriti, da lahko farmakovigilančni podatki kažejo le na znake morebitne odpornosti; dejanski obseg na tem področju je lahko veliko večji, vendar zaradi pomanjkljivega poročanja o takih dogodkih ostaja neodkrit.

Na splošno je odbor CVMP zaključil, da čeprav razpoložljivi dokazi kažejo na spremenljivost med območji, zdravljenji in poročili o neučinkovitosti, skupni podatki kažejo na odsotnost dosledne učinkovitosti pri priporočenih odmerkih 3,75–5 mg/kg telesne mase pri ovcah ter znake morebitne odpornosti proti antihelmintikom. Podatki, pridobljeni v teh študijah, niso vedno dosegli priporočenega praga učinkovitosti za preprečevanje odpornosti, ki znaša ≥ 90 %. Čeprav je odkrivanje odpornosti metodološko zahtevno, obstajajo dokazi, da pri zgoraj navedenih priporočenih odmerkih pride do neuspešnega zdravljenja, kot kažejo znanstvene publikacije in farmakovigilančna poročila. Zato je odbor CVMP menil, da bi bili za doseganje enotne in določene ravni učinkovitosti v trenutnih pogojih na terenu potrebni večji odmerki.

Podatki o učinkovitosti po zdravljenju z odmerki 7,5 mg albendazola/kg telesne mase ali več proti gastrointestinalnim nematodam v Evropi od leta 2011

Za zdravljenje infestacij z gastrointestinalnimi nematodami pri ovcah v ZDA se priporoča odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase (Plumb, 6. izdaja). V Evropi je za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah odobrenih le nekaj zdravil z albendazolom v odmerku 7,5 mg/kg telesne mase ali več. V študiji avtorjev Esteban-Ballesteros *et al.* 2017¹⁹ je bila na desetih naravno infestiranih ovčjih farmah v Španiji potrjena ustrezna učinkovitost po dajanju 7,5 mg albendazola na kg telesne mase. Poleg tega so pri *T. circumcincta* in *T. colubriformis* pred zdravljenjem in po njem odkrili alelno frekvenco, ki ustreza odpornosti proti benzimidazolu. SNP200 je bil prisoten pri *T. colubriformis* na več farmah ter z visoko frekvenco pred zdravljenjem (med 48,5 % in 87,8 %) in po zdravljenju z albendazolom (povprečje pri pozitivnih jatah = 95,1 %), razen na eni kmetiji, na kateri je bila dosežena visoka učinkovitost med 98,5 % in 100 %. Zanimivo je, da je bila na kmetiji z najnižjo

učinkovitostjo (91,4 %) pred zdravljenjem in po njem zelo nizka frekvenca polimorfizmov enega nukleotida, kar ni bilo v korelaciji z rezultati kmetij z večjo prevalenco polimorfizmov enega nukleotida, ki so imele višje stopnje učinkovitosti. Na vseh drugih kmetijah z odlično učinkovitostjo se je prevalenca polimorfizmov enega nukleotida med posameznimi preživelimi ličinkami povečala. Rezultati so pokazali, da je bila pri odmerku 7,5 mg/kg telesne mase dosežena zelo visoka, skoraj 100-odstotna učinkovitost, ne glede na stopnjo prevalenca polimorfizmov enega nukleotida pred zdravljenjem.

Avtorji Dărăbuș *et al.* 2021³⁵ so objavili študijo, v kateri so primerjali terapevtski učinek na gastrointestinalne nematode z odmerkom 7,5 mg albendazola na kg telesne mase, p.o., ali 0,2 mg ivermektina na kg telesne mase, s.c., pri 40 romunskih ovcah, potem ko so v tem geografskem območju poročali o povečani odpornosti. Čeprav tveganje za odpornost na ravni kmetije ni bilo podrobno opisano, je bila na ravni skupine dosežena ustrezna, 99,84-odstotna učinkovitost po zdravljenju z albendazolom in 99,73-odstotna po zdravljenju z ivermektinom.

Avtorji Babják *et al.* 2023³⁶ so objavili dokaze o odsotnosti učinkovitosti po odmerku albendazola 5 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku ali razdeljenem na polovico in danem v 6-urnem razmaku, 10 mg albendazola/kg telesne mase v enkratnem odmerku ali 0,2 mg ivermektina/kg telesne mase na ovčerejski kmetiji na Slovaškem z visoko odpornostjo. V tej študiji so ugotovili tudi prisotnost odpornosti gastrointestinalnih nematod pri ovcah proti več zdravilom. V drugi fazi študije je bila dosežena 100-odstotna učinkovitost po dajanju levamizola, kar zaradi dolgotrajne nerazpoložljivosti levamizola na lokalnem trgu in s tem neizpostavljenosti nematod tej učinkovini ni bilo presenetljivo.

Čeprav je na voljo le nekaj publikacij, študije avtorjev Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ in Babják³⁶ ponazarjajo, v katerih primerih bi bilo povečanje odmerka albendazola koristno in v katerih primerih prilagoditev odmerka ne bi več vplivala na učinkovitost. Avtorji Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ so pokazali, da je kljub frekvenci SNP200 48,5–87,8 % pri *T. colubriformis* pred zdravljenjem z odmerkom 7,5 mg albendazola/kg telesne mase doseglo zelo visoko, skoraj 100-odstotno učinkovitost v skoraj vseh skupinah. Opozoriti je treba, da je bila pogostnost odpornih nematod po zdravljenju večja kot pred zdravljenjem, kar utemeljujejo Barrère *et al.*, 2012¹⁸. To je nesporno, saj bodo pri manjših odmerkih odporne nematode, ki so manj občutljive, preživele, pri večjih odmerkih pa bodo te nematode uničene, zdravljenje bodo preživele skoraj samo odporne nematode (če so prisotne). Tako bo pogostnost odpornih nematod po zdravljenju večja kot prej, saj bodo ostale samo odporne nematode. Za preprečevanje razvoja odporne populacije po takem zdravljenju je ključnega pomena redčenje z občutljivo populacijo. Zato se uporabljajo strategije za ohranjanje občutljivih parazitov v zatočišču, npr. s ciljno usmerjenim selektivnim zdravljenjem ali strategijami upravljanja pašnika (npr. selitev in nato odmerjanje), za doseganje pravega učinka redčenja z odpornimi nematodami po zdravljenju in občutljivimi nematodami s pašnikov ter se štejejo za ključni ukrep za upočasnitev razvoja odpornosti. Populacija v zatočišču je delež celotne populacije, ki ni izpostavljena antihelmintičnemu zdravljenju. To so lahko ličinke na pašniku in/ali črvi pri nezdravljenih živalih. Če torej obstaja povečano tveganje za odpornost, je treba uporabiti največji možni odmerek, da se doseže najučinkovitejše zdravljenje živali, ki se zdravijo, skupaj s strategijami, kot sta ciljno selektivno zdravljenje in upravljanje pašnikov. To so dokazali tudi Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ v zahodni Romuniji, kjer so poročali o povečani odpornosti na geografskem območju. Čeprav odpornost na ravni kmetije ni bila podrobno opisana, je bil povečan odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase dovolj učinkovit. Avtorji Babják *et al.*, 2023³⁶ so pokazali, da prilagoditev odmerka ni imela nobenega učinka, če je odpornost dosegla določeno raven. V njihovi študiji so visoko raven odpornosti potrdili podatki *in vitro* iz testa izvaljenih jajčec in testa razvoja ličink, pri čemer so se pri vseh preskušanih odmerkih

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.

tiabendazola tako izvaljena jajčeca (več kot 90-odstotna povprečna vrednost izvalitve v presečni koncentraciji 0,05 µg/ml tiabendazola) kot ličinke razvile v fazo ličinke L3 (približno 50 % ličink v mejni koncentraciji 0,08 µg/ml tiabendazola). Poleg tega je bila potrjena odpornost proti več zdravilom in dokazana nezadostna učinkovitost proti ivermektinu. V tem posebnem primeru so z uporabo levamizola, ki pred tem še ni bil uporabljen, pokazali 100-odstotno učinkovitost. Ta scenarij na eni strani ponazarja posledice desetletnih prepogostih uporab določenega razreda antihelmintikov, na drugi strani pa dejstvo, da je edina rešitev za premagovanje odpornosti dajanje učinkovine iz razreda, ki ima drugačen način delovanja in ki v idealnem primeru še ni bil uporabljen.

Splošni povzetek odbora CVMP o učinkovitosti/odpornosti in priporočenem odmerku

Razvoj odpornosti je zapleten proces, na katerega vplivajo številni dejavniki. Zato obvladovanje tveganja za razvoj odpornosti vključuje vrsto medsebojno povezanih ukrepov in je razumljivo, zakaj bo izvajanje samo enega ukrepa najverjetneje neuspešno.

Med splošno znanimi nadzornimi ukrepi so ključni dejavniki pri odložitvi razvoja odpornosti preprečevanje premajhnega odmerjanja, ohranjanje občutljivih populacij v zatočiščih, parazitološko spremljanje, če je zdravljenje potrebno, ocena uspešnosti zdravljenja in uporaba zelo učinkovitega antihelmintičnega zdravljenja. Zaradi znane svetovne težave odpornosti proti benzimidazolom pri malih prežvekovalcih je bil ta napotitveni postopek sprožen, da se oceni, ali odobreni odmerki ali spodnji mejni odmerki razpona 3,75–5 mg albendazola na kg telesne mase še naprej dosegajo zadostno učinkovitost pri terenskih populacijah gastrointestinalnih nematod pri ovcah v Evropi ali pa je za zagotovitev ustrezne učinkovitosti morda potreben večji odmerek.

V več poročilih, objavljenih po vsej Evropi, je bila dokazana nezadostna učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam po dajanju 3,75–3,8 ali 5 mg albendazola/kg telesne mase pri ovcah, kar kaže na prisotnost odpornih populacij na terenu. V okviru tega napotitvenega postopka so ocenili reference, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, odbor CVMP pa je opravil neodvisno preiskavo literature, da bi določil razpoložljive dokaze o tem, ali bi lahko bili večji odmerki albendazola koristni z vidika učinkovitosti v trenutnih pogojih na terenu, ne da bi bilo ogroženo prenašanje pri ovcah.

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov je torej podprta potreba po prilagoditvi odmerka albendazola za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah. Ker so poročila po dajanju odmerkov 7,5 mg albendazola/kg telesne mase ali več redka, iz objavljenih poročil ni bilo mogoče izpeljati dokončne slike. Vendar pa je bilo mogoče opaziti, da je dajanje odmerkov 3,75–5 mg albendazola/kg telesne mase v številnih primerih privedlo do nezadostne učinkovitosti. Odpornost proti albendazolu bi lahko prispevala k zmanjšanju učinkovitosti. Več poročil kaže na zmanjšano učinkovitost pri teh manjših odmerkih, kar potrjuje, da je odpornost na številnih območjih velika, trajna težava.

Poleg tega uporaba večjih odmerkov albendazola povzroči višjo vrednost C_{max} in tudi večjo stopnjo zmanjšanja prisotnosti gastrointestinalnih nematod. Študija za potrditev odmerka, ki jo je opravil eden od zadevnih imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, je pokazala, da so bili večji odmerki (7,6 mg albendazola/kg telesne mase) dovolj učinkoviti proti odpornim sevom, medtem ko običajni odmerek ni dosegel zadostnega učinka. Razen v primerih, ki vključujejo zelo napredovalo odpornost proti več zdravilom, kot so tisti, ki so jih opisali Babják *et al.* (2023)³⁶, dokazov o neuspešnosti zdravljenja po dajanju 7,5 mg albendazola/kg telesne mase ni bilo. Poleg tega je odmerek 7,5 mg/kg telesne mase tudi uveljavljen odmerek v ZDA za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah, v študijah avtorjev Ezaban-Ballesteros (2017)¹⁹ in Dărăbuş (2021)³⁵ pa so v Evropi pokazali skoraj 100-odstotno učinkovitost pri tem odmerku, čeprav so v prejšnji študiji poročali o prisotnosti odpornih nematod. Ni poročil, v katerih bi dokazali odsotnost učinkovitosti po uporabi odmerka 7,5 mg albendazola/kg telesne mase ali večjih odmerkov, in trenutno ni drugih pomislekov, kot je zmanjšana toleranca pri

ciljnih živalih, ki bi onemogočili uporabo odmerka 7,5 mg/kg telesne mase. Zato je treba v skladu s parazitološkimi načeli za obvladovanje tveganja za razvoj odpornosti proti antihelmintikom uporabiti največji učinkoviti odmerek, ki je opredeljen kot odmerek, nad katerim se ne pričakuje in/ali ne doseže izboljšanje učinkovitosti. Čeprav so podatki avtorjev Barrera *et al.*, 2012¹⁸ pokazali, da povečan odmerek albendazola, ki se daje intraruminalno, selektivno obogati genotipe, odporne proti *H. contortus*, je treba te podatke razlagati previdno, saj je učinkovitost po zdravljenju s 45 mg albendazola na kg telesne mase 94-odstotna, zaradi česar je število nematod za genotipizacijo omejeno, kar navajajo tudi sami avtorji. Poleg tega so rezultati avtorjev Leithwick in Luo (2017)²⁹ pokazali, da uporaba manjših odmerkov z veliko spremenljivostjo bolj vpliva na razvoj odpornosti na genetski ravni v primerjavi z večjimi odmerki z majhno spremenljivostjo.

Da bi torej čim bolj zmanjšali tveganje za razvoj odpornosti proti albendazolu in zagotovili največjo učinkovitost, je odbor CVMP priporočil odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah. S tako prilagoditvijo se optimizira učinkovitost, ne da bi ogrozili varnost, to pa je tudi skladno z dobrimi parazitološkimi praksami za odložitev razvoja odpornosti proti antihelmintikom.

Poleg tega je na podlagi podatkov dodatno izpostavljeno, da zgolj prilagajanje odmerka ne zadostuje za dolgoročno nadzorovanje odpornosti. Trajnostno obvladovanje parazitov mora vključevati dodatne strategije, vključno s preprečevanjem premajhnega odmerjanja, vzdrževanjem zatočišč, ciljno usmerjenim selektivnim zdravljenjem in rutinskim parazitološkim spremljanjem. Ti ukrepi so bistveni za upočasnitev selekcije in širjenja odpornih populacij nematod. Zato je odbor CVMP predlagal tudi ustrezno spremembo informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo) zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki spadajo v obseg tega napotitvenega postopka, z vključitvijo informacij v skladu s smernicami odbora CVMP o povzetku glavnih značilnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini proti parazitom (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Za več podrobnosti o spremembah poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila 3.4 *Posebna opozorila (predloga QRD v9.1)/4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto (predloga QRD v8.2)* in poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila 3.9 *Poti uporabe in odmerjanje (predloga QRD v9.1)/4.9 Količine za dajanje in poti uporabe (predloga QRD v8.2)*, ki jih je predlagal odbor CVMP, glejte Prilogo III.

Karenca

Študije izločanja ostankov, predložene za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol in jih zadeva ta napotitveni postopek, so pokazale precejšnjo heterogenost v smislu kakovosti študij, uporabljenih odmerkov (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazola/kg telesne mase), zasnove študij in uporabljenih analitskih testnih metod. Poleg tega so rezultati in zaključki, izpeljani iz podatkov, ki se nanašajo na določitev karenc, heterogeni. Z izjemo treh študij izločanja ostankov v užitnih tkivih in ene študije v mleku (za katere je bil predložen samo povzetek) večina predloženih študij ni v skladu z veljavnimi regulativnimi smernicami (npr. smernicami VICH GL48 in 49). Odstopanja so bila ugotovljena zlasti pri ključnih vidikih zasnove študije (število živali, časovne točke vzorčenja, telesna masa itd.) in uporabljenih analitskih testnih metodah. Poleg tega za vsa zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini niso bile predložene podrobne študije izločanja ostankov, v nekaterih primerih pa so bili predloženi samo povzetki ali publikacije, v katerih niso bile navedene

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

bistvene informacije za oceno. V nekaterih primerih so bili predloženi podatki o ostankih večinoma pod mejo zaznavnosti ali določljivosti (LOQ/LOD), kar onemogoča statistično analizo karenc.

Ovrednotenje podatkov o ostankih, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ni prineslo dodatnega vpogleda v karence v okviru obstoječih dovoljenj za promet z zdravilom. Razpoložljivi podatki niso pokazali, da bi odobrene karence predstavljale tveganje za varnost potrošnikov.

Odbor CVMP je v okviru te napotitve v pričakovanju morebitnega priporočila za nov režim odmerjanja zahteval in ocenil podatke o ostankih, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom. Ker pa je odmerek, ki ga je odbor CVMP priporočil za zdravljenje gastrointestinalnih nematod, pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo (tj. priporočen ni bil noben odmerek, ki predhodno ne bi bil odobren), je odbor CVMP zaključil, da se zato ne pričakuje, da bo priporočen odmerek povzročil dodatne pomisleke glede varnosti potrošnikov ali zahteval spremembe določenih karenc.

Varnost ciljnih živalskih vrst

Zadevni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili velik nabor podatkov o varnosti ciljnih živalskih vrst, ovc. En imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil lastniške podatke in zbirno poročilo odbora CVMP za leto 2004 – albendazol (ekstrapolacija na vse prežvekovalce), drug imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa se je skliceval na objavljeno literaturo in predložil celovit povzetek, v katerem so bili obravnavani morebitni pomisleki glede varnosti ciljnih živali.

Razpoložljive študije o varnosti ciljnih živali zajemajo enkratno dajanje albendazola v odmerkih do 500 mg/kg telesne mase. Enkratno dajanje albendazola v odmerkih do 37,5 mg/kg telesne mase so ovce dobro prenašale. Tudi pri prevelikem odmerjanju 100 mg/kg telesne mase so živali albendazol dobro prenašale, brez poročil o večjih patoloških anomalijah ali histopatoloških spremembah. Vendar se zdi, da večji odmerki, tj. 200 ali 500 mg/kg telesne mase, presegajo varno mejo koncentracije albendazola (opažena umrljivost do 100 %).

Reproduktivno varnost so proučevali v treh študijah (predloženi so bili samo povzetki), v katerih so ovce zdravili z odmerki do 15 mg/kg telesne mase. V dveh od teh študij pri jagnjetih ni prišlo do nepravilnosti, opisane pa niso bile nobene razlike v stopnjah jagnjitve v primerjavi z nezdravljeno kontrolno skupino. V eni od teh študij pa so ovce zdravili v različnih fazah brejosti, pri čemer so bili prisotni nekateri redki neželeni učinki, vključno s prirojenimi anomalijami in večjo pojavnostjo mrtvorojenih jagnjet.

Poleg tega so v razvojnih študijah pri ovcah opazili tudi malformacije, vključno z visceralnimi, kraniofacialnimi in kostnimi okvarami (zbirno poročilo odbora CVMP, 2004). Vendar zdravila za uporabo v veterinarski medicini z albendazolom vključujejo ustrezno kontraindikacijo, ki navaja, da se albendazol pri brijih živalih ne sme uporabljati, zato je bil ta vidik ustrezno obravnavan. Proučevali so tudi plodnost ovnov, in sicer z odmerkom albendazola do 15 mg/kg telesne mase, pri čemer niso bili opaženi učinki na kakovost sperme (študija plodnosti pri ovnih, 1977).

V dodatni študiji varnosti ciljnih živali sta bili vključeni dve skupini po šest devetmesečnih ovc; ena skupina je prejela trikratnik priporočenega odmerka 7,5 mg/kg telesne mase, druga pa petkratnik priporočenega odmerka (22,5 oziroma 37,5 mg/kg telesne mase) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje albendazol. Ob pregledu 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 in 120 ur po zdravljenju niso poročali o nobenih neželenih učinkih ali dogodkih (predložen je bil samo povzetek).

Čeprav so razpoložljive študije prenašanje pri ciljnih živalskih vrstah zastarele, so bili raziskani eksponentno večji odmerki od odobrenih in znakov intolerance ni bilo. To kaže na široko mejo varnosti,

ki jo pripisujejo večji selektivni afiniteti albendazola za tubulin beta parazitov kot za tubulin beta sesalcev.

Na splošno je odbor CVMP zaključil, da priporočilo za odmerek 7,5 mg/kg telesne mase za uporabo pri ciljni živalski vrsti ovce ne vzbuja pomislekov glede varnosti ciljne živalske vrste. Ta zaključek dodatno podpira dejstvo, da je odmerek 7,5 mg/kg telesne mase pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, že odobren za zdravljenje parazita *Fasciola hepatica* pri ovcah.

Varnost uporabnikov

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih toksikoloških študij, ki bi obravnavale varnost uporabnikov, niti revidirane ocene tveganja za uporabnike, saj to ni spadalo v obseg vprašanj, ki jih je v tem napotitvenem postopku zastavil odbor CVMP. Vendar pa varnostni vidiki, ki jih je treba upoštevati v okviru ocene razmerja med tveganji in koristmi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključujejo tudi varnost uporabnikov.

Ker je priporočen odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri ovcah za gastrointestinalne nematode pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, na katera se nanaša ta napotitveni postopek, že odobren za drugo indikacijo (tj. za zdravljenje velikih metljajev pri ovcah), je bila varnost uporabnikov že ocenjena in je zajeta v obstoječih dovoljenjih za promet z zdravilom. Zato v povezavi s povečanim odmerkom na 7,5 mg/kg telesne mase za zdravljenje gastrointestinalnih nematod ni pričakovati dodatnih pomislekov glede varnosti uporabnikov.

Varnost okolja

Prejeti so bili odgovori treh imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ki so predložili oceno tveganja za okolje z ustreznimi študijami in referencami. Predložene podatke je odbor CVMP ocenil z vidika znanstvene veljavnosti in regulativne ustreznosti v zvezi s študijo in zahtevami ocene tveganja za okolje v skladu z veljavnimi smernicami. Zato so bili v oceni odbora CVMP uporabljeni samo podatki iz zanesljivih in veljavnih študij, ki so izpolnjevale ta merila.

Glede na podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, tveganje za vodno okolje ni bilo ugotovljeno, vendar je bilo na podlagi uporabe albendazola pri ovcah v skladu z režimom odmerjanja, priporočenim v tem postopku (7,5 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku), mogoče ugotoviti tveganje za kopensko okolje, zlasti za organizme, prisotne v gnoju.

Podatke iz ocene tveganja za okolja, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, je odbor CVMP ocenil, kot je bilo zahtevano v okviru te napotitve, če bi odbor priporočil nov odmerek. Ker pa je odmerek, ki ga je priporočil odbor CVMP za indikacije gastrointestinalnih nematod, pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo (tj. ni bil priporočen predhodno neodobren odmerek), odbor CVMP v okviru tega napotitvenega postopka ni nadalje preučil podatkov iz ocene tveganja za okolje in je zaključil, da za predlagani odmerek niso bila ugotovljena nova tveganja za okolje, ki bi presegala že znana.

Razmerje med koristmi in tveganji

Neposredna terapevtska korist

Albendazol je dobro uveljavljen širokospektralni antihelmintik, ki spada med benzimidazole. Njegov način delovanja je dobro opredeljen in vključuje selektivno vezavo na β -tubulin pri občutljivih helmintih, kar povzroča motnje pri tvorbi mikrotubulov, motnje absorpcije glukoze, pomanjkanje energije in smrt parazitov.

Uporablja se za zdravljenje različnih črevesnih parazitskih infestacij, vključno z gastrointestinalnimi infestacijami z glistami, pljučnimi črvi, trakuljami in zdravljenjem odraslih velikih metljajev.

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, na katera se nanaša ta napotitev, se pri ovcah že desetletja uporabljajo za učinkovito zdravljenje najrazličnejših infestacij z gastrointestinalnimi nematodami.

Dodatne koristi

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, živali dobro prenašajo; pri ciljnih živalski vrsti, ovci, ne povzročajo resnih sistemskih neželenih učinkov.

Ocenjevanje tveganja

Kakovost ni bila del tega napotitvenega postopka, zato ni bila posebej ocenjena.

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključena v ta napotitveni postopek, je bilo ugotovljeno tveganje v zvezi z neustreznim režimom odmerjanja, tj. premajhnimi odmerki, povezanimi z njihovo indikacijo proti črevesnim nematodam.

Tveganje za neustrezní režim odmerjanja je povezano z večjim tveganjem za pojav odpornosti proti antihelmintikom. Odpornost helmintov proti albendazolu je dobro opisana.

Na podlagi razpoložljivih podatkov ni pričakovati, da bi prilagoditev odmerka na 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri ciljnih živalski vrsti – ovci – za zdravljenje gastrointestinalnih nematod zaradi pomislekov glede odpornosti imela kakršen koli vpliv na varnost ciljnih živali, varnost uporabnikov, varnost potrošnikov ali uvedla nove pomisleke glede varnosti za okolje. Ta zaključek še dodatno podpira dejstvo, da je odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo, tj. za zdravljenje parazita *Fasciola hepatica* pri ovcah.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

S prilagoditvijo odmerka na 7,5 mg albendazola na kg telesne mase pri ovcah za zdravljenje gastrointestinalnih nematod se tveganja, povezana z neučinkovitostjo, zmanjšajo, razvoj odpornosti proti antihelmintikom pa se šteje za odloženega.

Nadaljnji ukrepi za obvladovanje tveganja so vključitev opozoril v informacije o zdravilu z navedbo dodatnih strategij, vključno s preprečevanjem prevelikega odmerjanja, vzdrževanjem zatočišč, ciljno usmerjenim selektivnim zdravljenjem in rutinskim parazitološkim spremljanjem. Ti ukrepi so bistveni za upočasnitev selekcije in širjenja odpornih populacij nematod.

Poleg tega glede na to, da je priporočeni odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo, niso bili potrebni nobeni nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tveganja v zvezi z varnostjo potrošnikov, varnostjo za ciljne živali, varnostjo uporabnikov ali varnostjo za okolje.

Vsi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki že obstajajo v informacijah o zdravilu za zadevna zdravila, bodo ostali nespremenjeni.

Ocena splošnega razmerja med tveganji in koristmi

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralne suspenzije, veljajo za učinkovita proti različnim parazitom pri ciljnih živalski vrsti, ovcah.

Albendazol je širokospektralni antihelmintik, ki spada med benzimidazole. Kot velja za kateri koli drug antihelmintik, je treba albendazol uporabljati previdno in le, kadar je to medicinsko potrebno. Poleg tega se je treba izogibati vsaki nepotrebni uporabi, predolgemu zdravljenju in premajhnemu odmerjanju.

Na splošno je odbor CVMP po oceni vseh razpoložljivih podatkov zaključil, da v trenutnih evropskih razmerah na terenu odobreni odmerki albendazola ali spodnji mejni odmerki razpona 3,75–5,0 mg/kg telesne mase za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah ne zagotavljajo več dosledne in zanesljive učinkovitosti ter lahko prispevajo k nadaljnjemu razvoju odpornosti proti albendazolu. Zato je treba odmerek prilagoditi na 7,5 mg albendazola/kg telesne mase, da se zagotovi učinkovito zdravljenje za zgoraj navedeno indikacijo in prispeva k upočasnitvi razvoja odpornosti proti antihelmintikom.

Poleg tega je priporočljivo, da se v informacije o zdravilu vključijo ustrezna opozorila kot dopolnilni ukrep za obvladovanje tveganja za nadaljnje zmanjšanje pojava in širjenja odpornih populacij nematod.

Priporočeni odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase je pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo, ugotovljena pa niso bila nobena nova tveganja glede varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti potrošnikov, varnosti uporabnikov ali varstva okolja.

Zaključek glede razmerja med tveganji in koristmi

Po proučitvi razlogov za napotitveni postopek in razpoložljivih podatkov, vključno s podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, je odbor CVMP zaključil, da je za zadevna zdravila splošno razmerje med tveganji in koristmi ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu (glejte Prilogo III) še naprej pozitivno.

Podlaga za spremembo informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo)

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 82 Uredbe (EU) 2019/6 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralne suspenzije z odmerki ali spodnjimi mejnimi odmerki razpona 3,75–5 mg albendazola na kg telesne mase, da bi se zagotovila ustrezna učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, hkrati pa omejilo tveganje za razvoj odpornosti proti albendazolu;
- odbor CVMP je pregledal razpoložljive podatke v podporo režimu odmerjanja, izločanju ostankov, tveganju za okolje, varnosti za ciljne živali in tveganju za odpornost proti parazitom;
- odbor CVMP je ugotovil, da so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralne suspenzije za ovce, odobrena že desetletja;
- odbor CVMP je upošteval, da je albendazol širokospektralni antihelmintik iz razreda benzimidazolov. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, se že desetletja pogosto uporabljajo pri govedu, ovcah, kozah, prašičih, kuncih, pticah, psih in mačkah. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol, se pri prežvekovalcih, zlasti ovcah, uporabljajo za zdravljenje gastrointestinalnih nematod, pljučnih črvov, trakulj in odraslih velikih metljajev. Vendar po vsej Evropi poročajo, da se pri ovcah začnejo pojavljati odpornost proti benzimidazolu;

- odbor CVMP je presodil, kateri režim odmerjanja (odmerek, odmerni interval in trajanje zdravljenja) bi bil primeren za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v odmerkih ali spodnjih mejnih odmerkih razpona 3,75–5 mg albendazola/kg telesne mase, da se zagotovi ustrezna učinkovitost proti gastrointestinalnim nematodam pri ovcah, hkrati pa omeji tveganje za razvoj odpornosti proti albendazolu;
- glede na zgornje premisleke in na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor CVMP zaključil, da je treba odmerke zadevnih zdravil pregledati;
- za zmanjšanje tveganja za razvoj odpornosti proti albendazolu in za zagotovitev največje učinkovitosti je odbor CVMP priporočil odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase za zdravljenje gastrointestinalnih nematod pri ovcah. S tako prilagoditvijo se optimizira učinkovitost, ne da bi ogrozili varnost, to pa je tudi skladno z dobrimi parazitološkimi praksami za odložitev razvoja odpornosti proti antihelmintikom.
- Ni pričakovati, da bi prilagoditev odmerka na 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri ciljnih živalski vrsti, ovcah, za zdravljenje gastrointestinalnih nematod zaradi pomislekov glede odpornosti imela kakršen koli vpliv na varnost ciljnih živali, uporabnikov, potrošnikov ali da bi uvedla nove pomisleke glede varnosti za okolje. Ta zaključek še dodatno podpira dejstvo, da je odmerek 7,5 mg albendazola/kg telesne mase pri vseh zadevnih zdravilih že odobren za drugo indikacijo, tj. za zdravljenje parazita *Fasciola hepatica* pri ovcah;
- odbor CVMP je menil, da je koristno v informacije o zdravilu vključiti dodatne informacije, tj. ustrezna opozorila kot dopolnilni ukrep za obvladovanje tveganja za nadaljnje zmanjšanje pojava in širjenja odpornih populacij nematod.

Mnenje odbora CVMP

Odbor CVMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralne suspenzije za ovce, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu, kot so opisane v Prilogi III.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo albendazol kot edino učinkovino in so na voljo v obliki peroralne suspenzije za ovce.

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Te spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka.

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Obstoječe informacije o zdravilu je treba spremeniti (vstaviti, zamenjati ali izbrisati besedilo, kot je primerno), tako da bodo izražale odobreno besedilo, ki je navedeno spodaj.

A. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

3.4 Posebna opozorila (predloga QRD v9.0)/**4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto** (predloga QRD v8.2)

Za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dodati naslednje nasvete in obstoječe zastarelo besedilo (kjer je primerno) nadomestiti s tem besedilom:

Nepotrebna uporaba antiparazitikov lahko poveča selekcijski pritisk za pojav odpornosti in zmanjša učinkovitost. Odločitev o uporabi zdravila mora temeljiti na potrditvi vrste in bremena parazita ali tveganja za infestacijo na podlagi njegovih epidemioloških značilnosti za vsako čredo/jato.

Ponavljajoča se uporaba v daljšem obdobju, zlasti kadar se uporablja isti razred snovi, poveča tveganje za pojav odpornosti. Za zmanjšanje tega tveganja je ključnega pomena vzdrževanje občutljivih zatočišč parazitov znotraj črede/jate. Sistematično uporabljenemu intervalnemu zdravljenju in zdravljenju celotne črede/jate se je treba izogibati. Če je izvedljivo, je treba namesto tega zdraviti samo izbrane posamezne živali ali podskupine živali (ciljno usmerjeno selektivno zdravljenje). To je treba kombinirati z ustreznimi ukrepi za upravljanje živinoreje in pašnikov. O smernicah za vsako posamezno čredo/jato se je treba pozanimati pri pristojnem veterinarju.

Po vsej Evropi so pri malih prežvekovalcih poročali o odpornosti proti benzimidazolu (kar vključuje albendazol) pri parazitih *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* in *Trichostrongylus* spp. Pri *H. contortus* so poročali o odpornosti proti več zdravilom, tj. benzimidazolu, imidazotiazolu in makrocikličnim laktonom, ter o stranski odpornosti proti vsem benzimidazolom.

Pri uporabi tega zdravila je treba upoštevati lokalne informacije o občutljivosti ciljnih parazitov, kjer so na voljo.

Priporočljivo je, da se primeri domnevne odpornosti nadalje preučijo z ustrezno diagnostično metodo (npr. testom zmanjšanja števila jajčec v blatu).

O potrjeni odpornosti je treba poročati imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali pristojnim organom.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje (predloga QRD v9.0)/**4.9 Odmerjanje in pot uporabe** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini nadomestiti trenutni režim odmerjanja za zdravljenje gastrointestinalnih nametod pri ovcah z naslednjim besedilom:

Ovce:

Gastrointestinalne nematode: 7,5 mg albendazola na kg telesne mase z enkratnim zdravljenjem.

Če so v informacijah o zdravilu za nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini podrobno navedene določene vrste nematod, jih je treba ohraniti.

Kjer je primerno, je treba ohraniti priporočila za posebni režim odmerjanja za velikega metljaja in pljučne črve.

Za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dodati naslednje nasvete in obstoječe zastarelo besedilo (kjer je primerno) nadomestiti s tem besedilom:

Premajhno odmerjanje lahko vodi do neučinkovite uporabe in spodbudi razvoj odpornosti.

Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim natančneje določiti telesno maso živali.

Treba je temeljito preveriti natančnost pripomočka za odmerjanje.

C. Navodilo za uporabo

6. Posebna opozorila (predloga QRD v9.0)/**12. POSEBNO(-A) OPOZORILO(-A)** (predloga QRD, v8.2)

Posebna opozorila: (predloga QRD v9.0)/Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto: (predloga QRD v8.2)

Za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dodati naslednje nasvete in obstoječe zastarelo besedilo (kjer je primerno) nadomestiti s tem besedilom:

Nepotrebna uporaba antiparazitikov lahko poveča selekcijski pritisk za pojav odpornosti in zmanjša učinkovitost. Odločitev o uporabi zdravila mora temeljiti na potrditvi vrste in bremena parazita ali tveganja za infestacijo na podlagi njegovih epidemioloških značilnosti za vsako čredo/jato.

Ponavljajoča se uporaba v daljšem obdobju, zlasti kadar se uporablja isti razred snovi, poveča tveganje za pojav odpornosti. Za zmanjšanje tega tveganja je ključnega pomena vzdrževanje občutljivih zatočišč parazitov znotraj črede/jate. Sistematično uporabljenemu intervalnemu zdravljenju in zdravljenju celotne črede/jate se je treba izogibati. Če je izvedljivo, je treba namesto tega zdraviti samo izbrane posamezne živali ali podskupine živali (ciljno usmerjeno selektivno zdravljenje). To je treba kombinirati z ustreznimi ukrepi za upravljanje živinoreje in pašnikov. O smernicah za vsako posamezno čredo/jato se je treba pozanimati pri pristojnem veterinarju.

Po vsej Evropi so pri malih prežvekovalcih poročali o odpornosti proti benzimidazolu (kar vključuje albendazol) pri parazitih *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* in *Trichostrongylus* spp. Pri *H. contortus* so poročali o odpornosti proti več zdravilom, tj. benzimidazolu, imidazotiazolu in makrocikličnim laktonom, ter o stranski odpornosti proti vsem benzimidazolum.

Pri uporabi tega zdravila je treba upoštevati lokalne informacije o občutljivosti ciljnih parazitov, kjer so na voljo.

Priporočljivo je, da se primeri domnevne odpornosti nadalje preučijo z ustrezno diagnostično metodo (npr. testom zmanjšanja števila jajčec v blatu).

O potrjeni odpornosti je treba poročati imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali pristojnim organom.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila (predloga QRD v9.0)/ **8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA** (predloga QRD v8.2)

Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini je treba trenutni režim odmerjanja za zdravljenje gastrointestinalnih nametod pri ovcah nadomestiti z naslednjim besedilom:

Ovce:

Gastrointestinalne nematode: 7,5 mg albendazola na kg telesne mase z enkratnim zdravljenjem.

Če so v informacijah o zdravilu za nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini podrobno navedene določene vrste nematod, jih je treba ohraniti.

Kjer je primerno, je treba ohraniti priporočila za posebni režim odmerjanja za velikega metljaja in pljučne črve.

Za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dodati naslednje nasvete in obstoječe zastarelo besedilo (kjer je primerno) nadomestiti s tem besedilom:

Premajhno odmerjanje lahko vodi do neučinkovite uporabe in spodbudi razvoj odpornosti.

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim natančneje določiti telesno maso živali.

Treba je temeljito preveriti natančnost pripomočka za odmerjanje.