

Bilaga I

Förteckning över nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Österrike	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Österrike	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Bulgarien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Bulgarien	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Bulgarien	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Bulgarien	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Bulgarien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Kroatien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Kroatien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Kroatien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Cypern	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Cypern	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Cypern	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Tjeckien	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Tjeckien	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Tjeckien	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Tjeckien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tjeckien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Tjeckien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Estland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Frankrike	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Frankrike	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får, get	oral användning
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Tyskland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion) (calf), får, get	oral användning
Grekland	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Grekland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Grekland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Grekland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion) (calf), får, get	oral användning
Grekland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Grekland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion) (calf), får, get	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermidan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Grekland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Ungern	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Ungern	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Ungern	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Ungern	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Ungern	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	oral suspension	får	oral användning
Ungern	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttprodukti on), får	oral användning
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttprodukti on), får	oral användning
Irland	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	oral suspension	nöt (för köttprodukti on), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Irland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Irland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Irland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Irland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Italien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Lettland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Lettland	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Litauen	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Litauen	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Norge	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Polen	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Polen	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Polen	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Polen	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanado 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	oral suspension	får, get	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Rumänien	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Rumänien	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get, wild ruminants	oral användning
Rumänien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Rumänien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Rumänien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Rumänien	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Rumänien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get, kamel	oral användning
Rumänien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får, get	oral användning
Rumänien	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Slovakien	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Slovakien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Slovakien	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Slovakien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Slovakien	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Slovenien	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
	Barcelona Spain						
Slovenien	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Spanien	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Spanien	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	oral suspension	får	oral användning
Spanien	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Spanien	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	oral suspension	får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Spanien	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	oral suspension	får, get	oral användning
Spanien	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	oral suspension	nöt (för köttprodukti on), får	oral användning
Sverige	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral användning
Storbritannien (Nordirland)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	nöt (för köttprodukti on), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Storbritannien (Nordirland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning
Storbritannien (Nordirland)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	oral suspension	nöt (för köttproduktion), får	oral användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktinformationen

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension för får (se bilaga I)

Inledning

Albendazol är en anthelmintisk substans (avmaskningsmedel) av bredspektrumtyp i bensimidazolklassen. Hos mottagliga parasiter utövar bensimidazoler sin verkan genom att störa det intracellulära mikrotubulära transportsystemet genom att selektivt binda till och skada tubulinet, förhindra tubulinets polymerisering och hämma mikrotubulibildning (Plumb, 2005)¹.

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol har i årtionden använts i stor utsträckning hos nötkreatur, får, getter, svin, kaniner, fåglar, hundar och katter. Hos idisslare, och särskilt hos får, används veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol för att behandla gastrointestinala nematoder, lungmaskar, bandmaskar och vuxna leverflundror. Emellertid har ny bensimidazolresistens rapporterats inom hela Europa för gastrointestinala nematoder hos får (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Under ett aktuellt decentraliserat förfarande (ES/V/0431/001/DC), som lämnades in i enlighet med artikel 18 i förordning (EU) 2019/6, noterade man att det finns flera veterinärmedicinska läkemedel på marknaden, däribland "Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe", referensläkemedlet i det ovannämnda decentraliserade förfarandet, som är avsedda för behandling av gastrointestinala nematoder hos får med doser eller lägre dosgränser på 3,75 mg–5 mg albendazol/kg kroppsvikt. Enligt flera vetenskapliga publikationer kan doser upp till 5 mg albendazol/kg kroppsvikt utgöra en allvarlig risk för otillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder hos får (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), liksom för selektion av albendazolresistens inom ramen för redan befintlig bensimidazolresistens i gastrointestinala nematoder hos får i Europa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller, M, Hörl-Ramnegger M, Kaiser W, Joachim A, Rinaldi L, Krücken J, Hinney B: Multispecific resistance of sheep 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, Varady 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.

Vidare noterade Tyskland att doserna av albendazolinnehållande veterinärmedicinska läkemedel mot gastrointestinala nematoder hos får inte är harmoniserade inom EU, och varierar mellan 3,75 och 15 mg albendazol per kg kroppsvikt.

Av de skäl som beskrivs ovan ansåg Tyskland det nödvändigt att granska veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans, i form av orala suspensioner och avsedda för användning mot gastrointestinala nematoder hos får, med doser eller lägre dosgränser på 3,75 mg–5 mg albendazol/kg kroppsvikt. I unionens intresse hänsköt Tyskland därför ärendet till EMA:s kommitté för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) enligt artikel 82 i förordning (EU) 2019/6.

Syftet med denna granskning var att säkerställa en säker och effektiv användning av dessa veterinärmedicinska läkemedel och att undvika onödiga risker i samband med utvecklingen av antiparasitär resistens. Utöver detta ansåg Tyskland det även nödvändigt att utvärdera resthaltstudier, studier om måldjurets säkerhet och studier om miljösäkerhet, eftersom en potentiell ökning av den rekommenderade dosen kan påverka konsumentssäkerheten, måldjurets säkerhet och miljösäkerheten.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

I detta förfarande skulle kommittén överväga vilket doseringsschema (dvs. dosnivå, doseringsintervall och behandlingstid) för albendazol som krävs för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen för att säkerställa tillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder hos får och samtidigt begränsa risken för utveckling av resistens mot albendazol. Om en ändring av doseringsschemat bedömdes vara nödvändig behövde även en tillräcklig karenstid för får fastställas, och den potentiella inverkan av den nya rekommenderade dosen på måldjurets säkerhet samt miljöriskbedömningen av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen bedömas. CVMP ansåg det nödvändigt att även utvärdera den potentiella effekten av alla föreslagna ändringar av doseringsschemat på användarsäkerheten.

Tio innehavare av godkännande för försäljning lämnade in svar på CVMP:s förteckning över frågor för detta hänskjutningsförfarande. Samtidigt som vissa innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll omfattande dokumentation, litteraturpaket och sammanfattningar, lämnade andra endast begränsad information främst avseende deras veterinärmedicinska läkemedels kvalitativa och kvantitativa sammansättning.

En betydande andel av de inlämnade äganderättsligt skyddade och publicerade studierna togs fram för över 15–20 år sedan och återspeglade de rådande vetenskapliga standarderna, parasitmottaglighetsmönstren och resistenssituationerna vid tiden för det ursprungliga godkännandet. Det fanns dock relativt få fältstudier som specifikt tog upp albendazols aktuella effekt vid de godkända doserna.

För att underlätta den kritiska bedömningen och stödja härledningen av en effektiv dos identifierade CVMP ytterligare hänvisningar från den publicerade litteraturen.

Farhågor om den begränsade relevansen av historiska data medförde att endast litteratur- och fältstudier (inklusive fältstudier för dosbestämning och dosbekräftelse) som publicerats eller utförts från 2011 och framåt har beaktats för effektbedömningen av den aktuella situationen, inräknat de ytterligare hänvisningar som CVMP identifierat. Eftersom bedömningens syfte var att utvärdera den aktuella effekten av albendazol vid doser eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg/kg kroppsvikt inom ramen för ny resistens, begränsade CVMP sin utvärdering till data som tagits fram de senaste 15 åren. Även om ingen formell cut-off-tid har fastställts för antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel, till skillnad från antibiotika som har en femårsgräns i CVMP:s riktlinje för bedömning av risken för folkhälsan till följd av antimikrobiell resistens vid användning av ett antimikrobiellt veterinärmedicinskt

läkemedel till livsmedelsproducerande djurslag (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, försökte CVMP avväga de tillgängliga beläggens ålder mot deras vetenskapliga relevans och samtidigt undvika att utesluta alltför många hänvisningar. Detta ledde till att en 15-årig tidsram godkändes.

Historiska data ansågs stödja beskrivningen av farmakokinetik, säkerhet och allmänna effektmönster, men hade begränsad relevans för bedömning av aktuell effekt och resistens.

CVMP utvärderade de data som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in och den ytterligare litteratur som CVMP identifierat för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol i form av orala suspensioner som godkänts för behandling av gastrointestinala nematoder hos får vid doser eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg/kg kroppsvikt.

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Åtta innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll sina veterinärmedicinska läkemedels kvalitativa och kvantitativa sammansättningar, varav sju även lämnade in de motsvarande produktspecifikationerna.

Även om de veterinärmedicinska läkemedlens formuleringar skiljer sig åt vad gäller hjälpämnenas sammansättning och specifikationer, innehåller alla veterinärmedicinska läkemedel samma aktiva substans och administreras via samma administreringsväg.

De flesta av de förtecknade hjälpämnenas ansågs i allmänhet vara farmakologiskt inaktiva, vilket innebär att inga hjälpämnen som påverkar biotillgängligheten efter oral administrering identifierades i de angivna sammansättningarna. Därför förväntades inte dessa hjälpämnen påverka absorption, distribution, metabolism eller utsöndring av den aktiva substansen eller utöva betydande formuleringsrelaterade effekter på biotillgänglighet och farmakokinetik.

Med beaktande av de kända egenskaperna hos vissa hjälpämnen i en del formuleringar var det dock inte möjligt att helt utesluta en potentiell effekt på den farmakokinetiska profilen. De berörda formuleringarna har dock marknadsförts i många år och stöds i vissa fall av produktspecifika farmakokinetiska data (se avsnittet om farmakokinetik nedan).

På grund av dessa veterinärmedicinska läkemedels höga närvaro på marknaden förväntades det inte att en hypotetisk hjälpmedelsrelaterad inverkan på farmakokinetiken skulle leda till en kliniskt relevant inverkan på effekten. De observerade skillnaderna i hjälpämnenas sammansättning ansågs därför inte ha någon kliniskt relevant inverkan på den systemiska exponeringen, och CVMP ansåg det vetenskapligt motiverat att härleda och tillämpa ett enhetligt doseringsschema för samtliga formuleringar av de veterinärmedicinska läkemedlen. Även om inte alla innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll sammansättningen och specifikationerna för sina veterinärmedicinska läkemedel förväntades avsaknaden av dessa data inte påverka den övergripande bedömningen eller de slutsatser som drogs.

Farmakokinetik

Fem innehavare av godkännande för försäljning lämnade information om farmakokinetiken för oralt administrerat albendazol, bestående av äganderättsligt skyddade data och hänvisningar från publicerad vetenskaplig litteratur. Äganderättsligt skyddade studier var i allmänhet relativt gamla, vilket överensstämmer med det faktum att albendazolinnehållande veterinärmedicinska läkemedel har varit godkända sedan 1960-talet. Studiernas ålder påverkar dock i allmänhet inte farmakokinetiken för

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) – [länk](#).

en substans; analysmetoderna kan däremot ha förbättrats över tid. De inlämnade uppgifterna ansågs därför vara giltiga inom ramen för detta hänskjutningsförfarande.

I vissa av de inlämnade studierna eller publikationerna om farmakokinetik användes rent albendazol eller olika godkända veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som aktiv substans. Det bör noteras att studierna och publikationerna utfördes oberoende av varandra på olika platser av olika forskare som använde olika utrustning. Därför kan variationen av de farmakokinetiska parametrarna inom samma dosering vara en följd av de olika formuleringarna.

Bioekvivalensdata visade inte på någon signifikant inverkan av formuleringsskillnader på systemisk exponering när identiska doser administrerades. Detta påvisades i bioekvivalensstudier som lämnats in av två innehavare av godkännande för försäljning (där tre styrkor på 7,5 mg/kg kroppsvikt och två veterinärmedicinska läkemedel på 10 mg/kg kroppsvikt bedömdes). I en annan studie utvärderades farmakokinetiken och effekten av två godkända veterinärmedicinska läkemedel vid en dos på 7,5 mg/kg kroppsvikt, som visade jämförbar effekt mot *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* och *N. battus*.

Dessutom kompletterades de äganderättsligt skyddade uppgifterna med fyra publicerade litteraturhänvisningar (1991–2004). I två studier utvärderades farmakokinetiken för ren albendazol i stället för godkända veterinärmedicinska läkemedel. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ undersökte farmakokinetiken för oralt och intraruminalt administrerat albendazol vid en dos på 5 mg/kg kroppsvikt, och såg en ökad biotillgänglighet av intraruminalt administrerat albendazol. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ undersökte metaboliseringen av oralt, intravenöst eller intraruminalt administrerat albendazol i doser upp till 3,8 mg/kg kroppsvikt, och visade att albendazol främst metaboliseras i levern, oavsett administreringsväg.

I två ytterligare publikationer undersöktes förhållandet mellan plasmafarmakokinetik och klinisk effekt av albendazol hos infekterade djur. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ undersökte två olika dosnivåer, 3,8 mg/kg kroppsvikt och 7,5 mg/kg kroppsvikt, och såg ett proportionellt samband mellan administrerad albendazoldos och de uppmätta koncentrationerna av båda albendazolmetaboliterna i plasma. Över 100 procents ökning av AUC-värdena i plasma för den anthelmintiska aktiva metaboliten albendazolsulfoxid observerades vid dosen 7,5 mg/kg kroppsvikt jämfört med 3,8 mg/kg kroppsvikt. Den högre och långvariga läkemedelskoncentrationen i plasma som blev uppmätt efter behandlingen med 7,5 mg/kg kroppsvikt medförde ett förbättrat effektmönster (uppskattat både med hjälp av ägg i avföringen och antal vuxna maskar) mot de flesta av de studerade gastrointestinala nematoderna jämfört med det som erhöles vid den lägre dosnivån. Den låga nematocidala aktiviteten (< 24 procent) som observerades mot de undersökta gastrointestinala nematoderna tyder på en höggradig resistens mot albendazol administrerat vid 3,8 mg/kg kroppsvikt. Sammanfattningsvis kan administreringen av en högre dos leda till högre exponering och en förbättrad effekt (vilket kan vara viktigt för att vara effektiva mot de minst mottagliga helminter [inälvsmaskarna]).

I den andra studien beskrev Lanusse *et al.*, (1995)¹⁷ dispositionskinetiken av albendazol, fenbendazol och oxfendazol i plasma efter oral administrering (5 mg/kg kroppsvikt) till vuxna får. Totalt sett framgick det att albendazolsulfoxid har snabbare absorption och högre C_{max} än oxfendazol och minskar

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.

relativt snabbt i plasma, och uppnår icke-detekterbara koncentrationer 60 timmar efter administreringen av albendazol.

Viktiga slutsatser kan hämtas från de farmakokinetiska uppgifterna. Det är känt att albendazol är en prodrug och att den aktiva formen är metaboliten albendazolsulfoxid, som bildas i levern. En ökning av albendazoldosen hos får är förknippad med ökad exponering för metaboliter i plasma (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Ett direkt samband mellan läkemedlets farmakokinetiska beteende och anthelmintiska effekt mot bensimidazolresistenta nematoder hos får konstateras dessutom av Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Även om detta inte är en klassisk farmakokinetisk studie var det ändå möjligt att visa att en ökad albendazoldos till får är tydligt förknippad med en ökad exponering för metaboliter i plasma och högre läkemedelskoncentration, vilket ledde till ökad effekt.

Doseringsschema för godkända veterinärmedicinska läkemedel

Vad gäller doseringsintervallet är alla berörda veterinärmedicinska läkemedel godkända för enstaka administrering, oavsett dos. Dokumentationen från innehavarna av godkännande för försäljning innehöll inga belägg som tydde på att detta doseringsintervall kanske inte var tillräckligt. Vidare identifierades inga data i den utförda vetenskapliga litteraturforskningen som visade att ett alternativt doseringsintervall skulle ge bättre effekt. På grundval av detta finns det inga belägg för att en enda administrering inte är tillräcklig. Enstaka administrering av albendazol diskuteras därför inte vidare, och den efterföljande utvärderingen av doseringsschemat inriktas på dosnivåns lämplighet.

Dosbestämning/dosbekräftelse

Flera äganderättsligt skyddade prekliniska studier om dosbestämning och dosbekräftelse tillhandahölls, varav vissa utfördes under fältförhållanden hos får och sannolikt härrörde från de ursprungliga förfarandena för godkännande för försäljning. Eftersom de flesta veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av denna hänskjutning har funnits på marknaden i många år var ingen av de tillhandahållna farmaceutiska studierna yngre än 22 år.

Albendazoldoser på 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 eller 7,6 mg per kg kroppsvikt bedömdes i studierna som täckte många olika gastrointestinala nematoder, däribland de vanligaste släktena *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* och *Cooperia*. Totalt sett uppvisade de flesta studier effektfrekvenser på över 90 procent för de flesta gastrointestinala nematoder vid tiden för de veterinärmedicinska läkemedlens godkännande. Även dessa gamla studier visade dock att låga doser på 2,5, 3,5 och 3,8 mg/kg kroppsvikt uppnådde varierande effekt under det nödvändiga tröskelvärdet på 90 procent mot *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, vuxen), som verkar vara den minst mottagliga gastrointestinala nematoden för albendazol. Även om studierna inte utfördes i enlighet med aktuella riktlinjer ansågs de flesta godtagbara vad gäller studieutformning.

En dosbekräftande studie som utfördes av Zoetis omkring 1991 visade att dosen 7,6 mg albendazol per kg kroppsvikt var tillräckligt effektiv mot tiabendazolresistenta stammar (med effektvärden på 100 procent respektive 99,7 procent mot *H. contortus* och *T. colubriformis*), medan dosen på 5,7 mg albendazol/kg kroppsvikt inte uppnådde tillräcklig effekt (med effektvärden på 91 procent respektive 89,6 procent mot *H. contortus* och *T. colubriformis*). Även om studiens utformning är föråldrad och innefattade små djurbehandlingsgrupper anses resultaten vara stödande.

I en senare publikation undersökte Moreno *et al.*, 2004¹⁶ effekten av två doser albendazol (3,8 och 7,5 mg/kg kroppsvikt) med hjälp av antalet ägg utöver mätning av albendazolmetaboliter i plasma. Författarna fann att högre metabolitnivåer i plasma var förknippade med en högre effekt. Vid dosen 7,5 mg/kg kroppsvikt uppnåddes en markant minskning med 49,1 procent hos får som var smittade med bensimidazolresistenta nematoder jämfört med en minskning med 27 procent efter administrering

av dosen på 3,8 mg/kg kroppsvikt. Trots den stora variationen i effektvärden med liknande C_{max} -värden visar uppgifterna från Moreno *et al.*, 2004¹⁶ att högre C_{max} -värden leder till ökad effekt, vilket kan uppnås genom administrering av en högre dos albendazol. Skillnader i effekt kan bero på olika faktorer, såsom artificiell eller naturlig infektion, området där studien utfördes och parasitens resistensnivå.

Eftersom studierna utfördes för mer än två årtionden sedan och den faktiska resistenssituationen därför inte kan beaktas, förblir det osäkert i vilken utsträckning effektuppgifterna från dessa studier kan tillämpas på den aktuella situationen. Även om effekt bekräftades vid doser som varierade mellan 3,75 och 5 mg/kg kroppsvikt vid tiden för godkännandet för över tjugo år sedan, ingår inte den effekt som dessa doser hade vid den tidpunkten i denna hänskjutning.

Totalt sett kan slutsatserna från de tillhandahållna studierna för dosbestämning och dosbekräftelse inte längre anses vara giltiga eftersom doser över 5 mg/kg kroppsvikt inte testades, studierna är över 20 år gamla och deras utformning har begränsningar utifrån dagens perspektiv.

Effekt/resistens

Resistensmekanismer

Flera publikationer om resistensmekanismer tillhandahålls, särskilt om upptäckten av SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) på kodon 167, 198 och 200 av genen för beta-tubulin i *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) och *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶) SNP-värden relaterade till bensimidazolresistens är väl beskrivna.

Bensimidazolresistens i nematoder kan bero på en mutation i den gen som kodar för målstället. Samma mutation verkar dock inte orsaka resistens mot tricloabendazol i trematoden *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Dessutom kan olika mutationer inom en maskart leda till resistens mot samma avmaskningsmedel. Bensimidazolresistens i *Haemonchus contortus* kan till exempel orsakas av en fenylalanin till tyrosin-mutation vid aminosyrapositionen 200 i isotypen 1 β -tubulin-genen (Kwa *et al.*, 1994)²². Stora variationer ses dock i frekvensen av denna resistenspunktmutation (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), som kan vara låg i bensimidazolresistenta populationer (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) som bär på andra mutationer (t.ex. kodon 167). Även om det genetiska urvalet bidrar till resistensen kan förändringar i mekanismerna för läkemedelstransporten eller i läkemedlets metabolism inom en maskart också stå för olika resistensmekanismer mot samma

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 tricloabendazole-resistant and tricloabendazole-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.

avmaskningsmedel (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glykoproteinet, ett cellmembrantransportprotein som kan transportera många olika läkemedel (inklusive ivermektin, bensimidazoler och imidazotiazolderivat), kan ge upphov till multiresistens genom att öka den aktiva transporten av läkemedel (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Data från Barrère *et al.*, 2012¹⁸ visade att specifika genotyper av *H. contortus*, särskilt de 200 genotyperna, selektivt berikas av ökad exponering för albendazol och att det finns ett starkt samband mellan SNP vid kodon 167 och 200 i β -tubulin. Slutsatsen överensstämmer dock inte med fynden från Leathwick och Luo (2017)²⁹ som utvärderade de variabler som kan påverka valet av resistens. Förutom administreringsvägen och formuleringen i sig (vilka inte ingick i denna hänskjutning) fastställdes det tydligt att användningen av lägre doser ledde till en högre genfrekvens efter behandling och därför till en högre sannolikhet för resistensutveckling och att en hög variabilitet av dosen troligare leder till resistens än en låg variabilitet. I de tidiga stadierna av resistensutvecklingen, när resistensgener fortfarande är sällsynta i en population, fann man dessutom att dessa gener nästan helt finns i heterozygotform på grund av parningssannolikheten. Om dessa maskar avlivs genom läkemedelsbehandling (dvs. de är i praktiken recessiva) blir resistensutvecklingen därför fördröjd, medan resistensen utvecklas relativt snabbt om de överlever behandlingen på grund av en ineffektiv dos (dvs. de är i praktiken dominanta). Slutsatsen kan därför dras att högre doser och låg variabilitet ledde till fördröjd utveckling av resistens.

Effektdata tillhandahållna av innehavare av godkännande för försäljning

Fem innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll data om effekt eller resistens, varav fyra lämnade in prekliniska och kliniska studier som utvärderade albendazols effekt mot olika parasiter såsom gastrointestinala nematoder, lungmaskar, bandmaskar och leverflundror vid doser på mellan 2,5 och 15 mg/kg kroppsvikt hos får. Både naturligt och artificiellt infekterade får ingick i dessa studier där albendazol administrerades oralt, antingen som suspension eller i kapslar.

I samtliga studier påvisades det konsekvent att beroende på målparasiterna krävdes det olika albendazoldoser för att uppnå tillräcklig effekt. Mot gastrointestinala nematoder var även låga doser från 3,75 mg/kg kroppsvikt effektiva. Varierande mottaglighet gjorde dock att *Oesophagostomum columbianum* visade lägst mottaglighet av de testade gastrointestinala nematoderna för albendazol, och behövde minst 5 mg albendazol/kg kroppsvikt för att uppnå tillräcklig effekt. Doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt eller högre visade en nästan 100-procentig effekt mot gastrointestinala nematoder, oberoende av parasitart. Effekt mot lungmaskar, bandmaskar eller leverflundror krävde högre doser (från 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt) för att uppnå tillräcklig effekt på ≥ 90 procentig minskning.

Det bör noteras att studieutformningarna inte överensstämde med VICH GL13 (Efficacy of anthelmintics: Specific recommendations for ovines) när det gäller antalet infektionsstadier för artificiell infektion och tidpunkter för infektion, behandling och obduktion. Dessa metoder återspeglade dock de rådande vetenskapliga standarderna vid den tidpunkten, med tanke på att VICH GL13 antogs av CVMP 1999. Även om den historiska effekten av 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvikt mot gastrointestinala nematoder från tiden för det veterinärmedicinska läkemedlets godkännande (mer än

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

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

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

²⁹ 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.

20 år sedan) fortfarande inte kan ifrågasättas, understryker det ovan nämnda återigen att studiernas ålder begränsar deras relevans för detta hänskjutningsförfarande. Med tanke på att syftet var att utvärdera den aktuella effekten av dessa doser inom ramen för ny resistens, beaktade CVMP följaktligen endast data som tagits fram de senaste 15 åren.

Baserat på utvärderingen av den inlämnade informationen drog CVMP slutsatsen att de framlagda uppgifterna återspeglar dessa veterinärmedicinska läkemedels ålder och historiska sammanhang, och att de slutsatser som drogs vid denna tidpunkt därför inte behöver gälla i dag. Även om studierna visade på effektiva dosintervall på 3,75–7,5 mg/kg kroppsvikt för olika parasiter vid den tidpunkten är dagens situation annorlunda, eftersom utvecklingen och spridningen av resistens bland gastrointestinala nematoder avsevärt har påverkat de veterinärmedicinska läkemedlens effekt, och därmed begränsat resultatens relevans för de nuvarande fälthållandena.

Effektdata efter behandling med doser eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg albendazol per kg kroppsvikt mot gastrointestinala nematoder i Europa sedan 2011

Totalt sett ansågs 15 publikationer vara relevanta för utvärderingen av albendazols effekt hos får och har tagits med i bedömningen. Tillräcklig effekt över tröskelvärdet på 90 procent påvisades av Martinez-Valladares et al. 2012²⁰ och Rinaldi et al. 2014³⁰ efter oral administrering av 3,8–5 mg albendazol/kg kroppsvikt. Varierande effekt sågs dock i de andra studierna³¹ vid doser från 3,75 till 5 mg albendazol per kg kroppsvikt. Även om det i vissa fall påvisats tillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder, har man i andra fall dokumenterat en suboptimal effekt på eller under 90 procent.

De tillhandahållna fältstudier utfördes i hela Europa (Belgien, Estland, Frankrike, Förenade kungariket, Grekland, Italien, Lettland, Nederländerna, Norge, Polen, Schweiz, Slovakien, Spanien, Sverige, Tyskland och Österrike). Efter att albendazol administrerats vid de godkända doserna 3,75–3,8 mg/kg kroppsvikt och 5 mg/kg kroppsvikt var *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. och *Teladorsagia* spp. de oftast förekommande och resistenta släkten som observerades, vilka vanligtvis är målet för behandlingar med albendazol. I dessa studier ingick naturligt respektive artificiellt infekterade får. Effekten beräknades baserat på test av minskningen av antalet ägg i avföringen (FECRT, faecal egg count reduction test), och i vissa fall bekräftades resultaten ytterligare genom pyrosekvensering av SNP vid kodon 167, 198 och 200 på genen för β 1-tubulin. I vissa fall sågs även multiresistens vid test av olika avmaskningsmedel såsom levamisol, ivermektin eller moxidektin.

I flera publikationer rapporterades otillräcklig effekt efter oral administrering av albendazol vid en dos på 3,75–5 mg/kg kroppsvikt hos får under de senaste 15 åren. Dessa fynd indikerar resistens mot avmaskningsmedel hos gastrointestinala nematoder i Europa, vilket ofta har upptäckts i områden där studier har utförts. Att det fanns en snedvridning till förmån för provtagning av enskilda gårdar med misstänkt resistens mot avmaskningsmedel medges dock, liksom att forskningsinsatserna var partiska

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 (resistenzstatus för gastrointestinala strongyloidea mot avmaskningsmedel i tre estniska färdjorder). *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.

mot Västeuropa. Även om regioner i Östeuropa förefaller underrepresenterade bör inte slutsatsen dras att det saknas potentiella problem med otillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder hos får i dessa regioner i Europa, utan snarare att detta beror på en brist på data från dessa områden. Eftersom kontinuerliga övervakningsdata är sällsynta på grund av dyra och arbetsintensiva undersökningar samt varierande efterlevnad bland jordbrukarna, är resistensuppgifterna i fält knapphändiga och kanske inte utgör en fullständig återspeglning av den bredare "verkliga situationen" när det gäller effekten av avmaskningsbehandlingar med albendazol hos får i fält.

För bedömningen av data bör det noteras att effekten främst beräknades utifrån enbart FECRT i samtliga studier. Även om FECRT är tillräckligt för att fastställa utebliven effekt under fältförhållanden, bör bestämning av resistens helst bekräftas genom undersökningar såsom pyrosekvensering för att upptäcka de ansvariga SNP (Single Nucleotide Polymorphisms). I studier där pyrosekvensering utfördes efter FECRT bekräftades *in vivo*-uppgifterna. Bensimidazolresistens upptäcktes vid kodonpositionerna 167 (8 procent) och 200 (92 procent) av isotyp 1-beta-tubulin-genen i *H. contortus*, kodonpositionerna 198 (47 procent) och 200 (43 procent) i *T. circumcincta* samt position 200 (100 procent) i *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Såsom anges ovan baserades de flesta studierna enbart på FECRT-resultat för bedömning av effekt och resistens. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline (Kaplan *et al.*, 2023)³² specificerade de villkor som måste vara uppfyllda för en slutsats om resistens mot avmaskningsmedel baserat på otillräcklig effekt som beräknats utifrån FECRT. I dessa villkor ingår lämplig dosering och administrering samt användning av ett korrekt förvarat veterinärmedicinskt läkemedel före utgångsdatumet, såväl som att provtagning görs på samma djur både före och efter behandling med lämpligt intervall, att färskt avföringsprover märks och förvaras korrekt, att den metod som används för att fastställa antalet ägg i avföringen är lämplig för FECR och att lämpliga laboratorietekniker användes, att det testade läkemedlet tidigare visat sig vara effektivt mot målparasiterna vid den testade dosen, att ett tillräckligt antal djur och lagda ägg användes, att lämpliga statistiska metoder användes och att avmaskningsmedlets kvalitet kan garanteras. De flesta av dessa standarder överensstämmer med god veterinärmedicinsk praxis, och även om detta inte uttryckligen anges, antas det därför att dessa villkor uppfylldes i studier med ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel. Resultat baserade på FECRT anses därför vara giltiga och lämpliga för att upptäcka resistens under fältförhållanden (förutsatt att villkoren var uppfyllda). Även om resistens mot avmaskningsmedel bekräftades med hjälp av FECRT enligt ovanstående studieresultat bör man tänka på att minst 25 procent av maskpopulationen måste vara resistent för att erhålla tillförlitliga resultat, varför en inledningsvis svag resistens kan förbli oupptäckt. Trots begränsningarna av FECRT är detta en etablerad diagnosmetod som är praktisk under fältförhållanden.

Vid tillgängliga data var fynden dock oroande. Under de senaste 15 åren har man sett en ökad utveckling av resistens i hela Europa, vilket tas upp mer ingående nedan. Detta är särskilt problematiskt med tanke på det begränsade antalet anthelmintiska klasser som är godkända för behandling av gastrointestinala nematoder hos får (bensimidazoler, makrocycliska laktoner, imidazotiazoler, aminoacetonitrilderivat, salicylanilid). I flera studier dokumenterades dessutom multiresistens mot alla testade aktiva substanser (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), vilket avsevärt begränsade de terapeutiska alternativen. Detta bekräftades i den tyska rikstäckande undersökningen av Voigt *et al.*, 2022¹² där det framgick att

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.

användningen av bensimidazoler eller makrocycliska laktoner mot gastrointestinala nematoder hos får gav en effektnivå under den nödvändiga tröskeln på ≥ 90 procent.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ tillhandahöll en översikt över den globala prevalensen av resistens mot avmaskningsmedel hos olika djurslag. Även om detta hänskjutningsförfarande avsåg albendazols effekt hos får i Europa, är de mycket otillräckliga effektresultaten och multiresistensen i icke-europeiska länder oroväckande. Samtidigt som prevalensen av resistens i Europa beskrevs som mycket lägre i jämförelse med andra kontinenter och länder, är resistens mot bensimidazol vanligt förekommande. Potentiell underdosering, upprepade användning av samma klass av substanser och ett otillräckligt antal mottagliga maskar som upprätthålls i en "sista utvägens" population har lett till utveckling av resistens. Det noteras därför att resistenssituationen mot bensimidazoler uppvisar stora skillnader världen över, men att endast europeiska data beaktades i detta hänskjutningsförfarande.

En innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll dessutom en översikt över farmakovigilansrapporter över misstänkta fall av utebliven förutsedd effekt mot gastrointestinala nematoder hos får, vilka behandlats med ett albendazolinnehållande veterinärmedicinskt läkemedel över hela världen under perioden mellan den 1 januari 2015 och den 31 december 2024. Den begränsade informationen i dessa rapporter (om bekräftade infektioner före behandlingen, bekräftandet av angrepp utifrån kliniska symtom istället för parasitologiska metoder, utebliven information om ytterligare behandlingar, den exakta tidpunkten när behandlingen nådde framgång och därmed frågan om huruvida parasiter upptäcktes efter behandlingen på grund av otillräcklig effekt eller återinfektion) medförde dock att ett samband med resistens mot avmaskningsmedel inte kunde bekräftas på basis av de säkerhetsdata som lämnades in av denna innehavare av godkännande för försäljning. Även om det inte fanns några ytterligare säkerhetsdata från företag som rapporterade minskad effekt bör det noteras att säkerhetsdata endast kan ge indikationer på en potentiell resistens, medan den sanna omfattningen i fältet kan vara mycket större men förblir oupptäckt på grund av underrapportering av sådana händelser.

Totalt sett fann CVMP att de tillgängliga belägen visar på variationer mellan regioner, behandlingar och rapporter om utebliven effekt, men att de samlade uppgifterna tyder på en utebliven oföränderlig effekt vid de rekommenderade doserna 3,75–5 mg/kg kroppsvikt hos får, tillsammans med indikationer på potentiell resistens mot avmaskningsmedel. De data som erhöles i dessa studier nådde inte alltid den effektgräns på ≥ 90 procent som rekommenderas för att undvika resistens. Även om upptäckten av resistens är en metodologisk utmaning finns det belegg för att det görs behandlingsfel vid de ovannämnda doserna, vilket framgår av de vetenskapliga publikationerna och farmakovigilansrapporterna. CVMP ansåg därför att det skulle krävas högre doser för att uppnå en enhetlig och säker effektnivå under nuvarande fälthållanden.

Effektdata efter behandling med doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt eller högre mot gastrointestinala nematoder i Europa efter 2011

Vid behandling av infektioner med gastrointestinala nematoder hos får i USA rekommenderas en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt (Plumb 6^{te} utgåvan). I Europa har bara ett fåtal albendazolinnehållande veterinärmedicinska läkemedel med doser på 7,5 mg/kg kroppsvikt eller högre godkänts mot gastrointestinala nematoder hos får. I studien av Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, bekräftades tillräcklig effekt efter administrering av 7,5 mg albendazol per kg kroppsvikt på tio naturligt infekterade fårgårdar i Spanien. Dessutom upptäcktes allelfrekvenser, som motsvarar bensimidazolresistens, före och efter behandling i *T. circumcincta* och *T. colubriformis*. SNP200 förekom i *T. colubriformis* på flera gårdar och vid hög frekvens före (mellan 48,5 och 87,8 procent) och efter behandling med albendazol (medelvärde i positiva flockar = 95,1 procent), utom på en gård där en hög effekt uppnåddes på mellan 98,5 och 100 procent. Intressant nog hade gården med lägst effekt

(91,4 procent) en mycket låg frekvens av SNP före och efter behandlingen, vilket inte står i korrelation med resultaten från gårdar med högre prevalens av SNP som hade högre effektnivåer. På alla andra gårdar med utmärkt effekt ökade prevalensen av SNP bland enskilda överlevande larver. Resultaten visade att en mycket hög effekt på nära 100 procent uppnåddes med en dos på 7,5 mg/kg kroppsvikt, oavsett graden av SNP-prevalens före behandlingen.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ publicerade en studie där den terapeutiska effekten mot gastrointestinala nematoder av 7,5 mg albendazol per kg kroppsvikt peroralt, eller 0,2 mg ivermektin per kg kroppsvikt subkutant, testades som jämförelse på 40 rumänska får efter att ökad resistens i det geografiska området rapporterats. Även om risken för resistens på gårdsnivå inte beskrevs i detalj, uppnåddes tillräckliga effekter på 99,84 procent efter behandling med albendazol och 99,73 procent efter behandling med ivermektin på gruppnivå.

Babják *et al.*, 2023³⁶ publicerade belägg för utebliven effekt efter att doser på 5 mg/kg kroppsvikt albendazol administrerats som enkeldoser eller delat i halva doser med sex timmars intervall, 10 mg albendazol/kg kroppsvikt som enkeldos, eller 0,2 mg/kg kroppsvikt ivermektin på en högresistent fårgård i Slovakien. I denna studie fastställdes dessutom multiresistens hos gastrointestinala nematoder hos får. I den andra fasen av studien uppnåddes en effekt på 100 procent efter administrering av levamisol, vilket inte var överraskande eftersom levamisol sedan lång tid inte funnits på den lokala marknaden och nematoder därför inte exponeras för denna aktiva substans.

Trots bara ett fåtal tillgängliga publikationer ger studierna av Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵, och Babják³⁶ en bild av de fall där det skulle vara gynnsamt att öka dosen albendazol och där en dosjustering inte längre skulle påverka effekten. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ visade att en mycket hög effekt på nära 100 procent uppnåddes i nästan alla grupper med en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt, trots en frekvens på 48,5–87,8 procent av SNP200 i *T. colubriformis* före behandling. Det noteras att frekvenserna av resistenta nematoder var högre efter behandlingen jämfört med frekvenserna före, vilket stöds av Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Detta är avgörande eftersom resistenta nematoder överlever vid lägre doser genom sin lägre mottaglighet, medan dessa nematoder dör vid högre doser och det nästan bara är resistenta nematoder som överlever behandlingen (om de finns). Frekvensen av resistenta nematoder kommer därför att vara högre efter behandlingen än före, eftersom bara resistenta nematoder finns kvar. För att förhindra utvecklingen av en resistent population efter en sådan behandling är utspädningen med en mottaglig population avgörande. Man använder därför strategier för att bevara mottagliga "sista utvägens" parasiter, till exempel genom riktad selektiv behandling eller strategier för betesdrift (t.ex. förflyttning och därefter dosering) för att uppnå en verklig utspädningseffekt med resistenta nematoder efter behandling och mottagliga nematoder från betesmark, vilket betraktas som en viktig åtgärd för att bromsa utvecklingen av resistens. "Sista utvägens" population är den andel av den totala populationen som inte exponeras för avmaskningsbehandling. Detta kan vara larver på betesmark och/eller maskar i obehandlade djur. Vid ökad risk för resistens ska därför högsta möjliga dos sättas in för att ge de behandlade djuren den allra effektivaste behandlingen, tillsammans med strategier såsom riktad selektiv behandling och betesdrift. Detta påvisades också av Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ i västra Rumänien, där ökad resistens har rapporterats i det geografiska området. Även om resistensen på gårdsnivå inte beskrevs i detalj var den ökade dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt tillräckligt effektiv. Babják *et al.*, 2023³⁶ visade att en dosjustering saknar effekt om resistensen har nått en viss nivå. I denna studie bekräftades den höga resistensnivån genom in vitro-data från test av kläckta ägg och test av larvutveckling, där både de kläckta äggen (över 90 procent genomsnittlig äggkläckning vid brytningskoncentrationen

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

0,05 µg/ml tiabendazol) och larverna utvecklades till larvstadium L3 (cirka 50 procent av larverna vid tröskelkoncentrationen 0,08 µg/ml tiabendazol) vid alla testade doser tiabendazol. Ett fall av multiresistens bekräftades dessutom, och otillräcklig effekt påvisades mot ivermektin. I just detta fall visade användningen av levamisol, som aldrig tidigare administrerats, en effekt på 100 procent. Detta scenario visar dels följderna av årtionden av alltför utbredd användning av en viss klass av avmaskningsmedel, dels att det enda sättet för att övervinna resistens är att administrera en aktiv substans i en klass med ett annat verkningssätt som helst inte har använts ännu.

CVMP:s övergripande sammanfattning av effekt/resistens och rekommenderad dos

Resistensutvecklingen är en komplex process som påverkas av många faktorer. I hanteringen av resistensrisken ingår därför en rad sammanhängande åtgärder och det kan med enkelhet konstateras att det inte räcker att bara genomföra en enda åtgärd.

Av de allmänt kända kontrollåtgärderna kan nämnas att de viktigaste faktorerna för att fördröja utvecklingen av resistens är att förhindra underdosering, bevaka mottagliga "sista utvägens" populationer, genomföra parasitologisk övervakning om behandling behövs, bedöma behandlingsframgången och använda högeffektiv avmaskningsbehandling. På grund av det välkända globala problemet med små idisslares resistens mot bensimidazoler inleddes detta hänskjutningsförfarande för att bedöma om de godkända doserna eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg albendazol per kg kroppsvikt fortsätter att vara tillräckligt effektiva i fältpopulationer av gastrointestinala nematoder hos får i Europa, eller om en ökad dos kan behövas för att ge tillräcklig effekt.

I flera rapporter som publicerats i Europa har otillräcklig effekt påvisats mot gastrointestinala nematoder efter administrering av 3,75–3,8 eller 5 mg albendazol/kg kroppsvikt hos får, där också resistenta fältpopulationer indikerats. Inom detta hänskjutningsförfarande bedömdes de hänvisningar som innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahållit, och CVMP utförde en oberoende litteratursökning för att bedöma de tillgängliga belägen för om högre doser albendazol kan gynna effekten under nuvarande fältförhållanden utan att äventyra tolerabiliteten hos får.

Sammanfattningsvis och på grundval av bedömningen av de tillgängliga uppgifterna gav belägen stöd för behovet av en justering av albendazoldosen vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får. Eftersom rapporter efter administrering av doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt eller högre är sällsynta kunde ingen definitiv bild härledas från de publicerade rapporterna. Det kan dock noteras att administrering av doser på 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvikt i många fall har lett till otillräcklig effekt. Resistens mot albendazol kan vara en bidragande orsak till minskad effekt. Flera rapporter visar på en minskad effekt vid dessa lägre doser, vilket bekräftar att resistens har blivit ett betydande och kvarstående problem i många regioner.

Administrering av högre doser albendazol leder dessutom till högre C_{max} och även till en större minskning av antalet gastrointestinala nematoder. En dosbekräftande studie som utfördes av en av de berörda innehavarna av godkännande för försäljning visade att högre doser (7,6 mg albendazol/kg kroppsvikt) var tillräckligt effektiva mot resistenta stammar, medan den vanliga dosen inte uppnådde tillräcklig effekt. Förutom fall av mycket avancerad multiresistens, såsom de som beskrivs av Babják *et al.*, (2023)³⁶, fanns det inga belägg för behandlingssvikt efter administreringen av 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt. Dessutom är 7,5 mg/kg kroppsvikt också den fastställda dosen i USA vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får, och studierna av Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ och Dărăbuş (2021)³⁵ visade på en nästan 100-procentig effekt i Europa vid denna dos, trots rapporterad närvaro av resistenta nematoder i den tidigare studien. Inga rapporter har identifierats som visar på utebliven effekt efter administrering av 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt eller högre doser och inga andra farhågor, såsom minskad tolerans hos måldjur, utesluter användningen av en dos på 7,5 mg/kg

kroppsvikt. I enlighet med parasitologiska principer för hantering av risken för utveckling av resistens mot avmaskningsmedel bör därför högsta effektiva dos användas, definierat som den dos över vilken ingen effektförbättring misstänks och/eller erhålls. Även om data från Barrère *et al.*, 2012¹⁸ visade att ökade doser intraruminalt administrerat albendazol selektivt berikar *H. contortus*-resistenta genotyper, bör dessa data tolkas med försiktighet eftersom en 94-procentig effekt efter behandling med 45 mg albendazol per kg kroppsvikt ger ett begränsat antal nematoder för genotypning, vilket författarna själva påtalar. Dessutom visade resultaten från Leathwick och Luo (2017)²⁹ att användningen av lägre doser med hög variabilitet har en större inverkan på resistensutvecklingen på genetisk nivå jämfört med högre doser med låg variabilitet.

För att minimera risken för att utveckla resistens mot albendazol och säkerställa maximal effekt rekommenderade CVMP därför en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får. Denna justering optimerar effekten utan att äventyra säkerheten, och är i linje med bästa parasitologiska praxis för att fördröja utvecklingen av resistens mot avmaskningsmedel.

Dessutom framhölls det i uppgifterna att dosjustering inte är tillräcklig som enda åtgärd för att kontrollera resistensen på lång sikt. I en hållbar parasithantering måste ytterligare strategier införlivas, inräknat att förebygga underdosering, upprätthålla en "sista utvägens" population, genomföra riktad selektiv behandling och rutinmässig parasitologisk övervakning. Dessa åtgärder är avgörande för att bromsa selektionen och spridningen av resistenta nematodpopulationer. CVMP föreslog därför även att produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel) för de veterinärmedicinska läkemedlen i detta hänskjutningsförfarande skulle ändras i enlighet med detta för att inkludera information i linje med CVMP:s riktlinje om produktresumén för antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

För mer information om CVMP:s föreslagna ändringar i avsnittet 3.4 *Särskilda varningar (QRD-mall v9.1)*/4.4 *Särskilda varningar för respektive djurslag (QRD-mall v8.2)* och produktresuméavsnitt 3.9 *Administreringsvägar och dosering (QRD-mall v9.1)*/4.9 *Dosering och administreringssätt (QRD-mall v8.2)*, se bilaga III.

Karenstid

De inlämnade studierna om resthaltseliminering för de veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol och som berörs av detta hänskjutningsförfarande visade på en betydande heterogenitet när det gäller studiekvalitet, administrerade doser (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazol/kg kroppsvikt), studieutformning och använda analytiska testmetoder. Dessutom är både resultaten och de dragna slutsatserna av uppgifterna om fastställandet av karenstider heterogena. De flesta av de inlämnade studierna uppfyller inte de nuvarande riktlinjerna (t.ex. VICH GL48 och 49), med undantag av tre studier om nedbrytning av restsubstanser i ätliga vävnader och en studie i mjölk (som bara tillhandahölls som en sammanfattning). Avvikelser sågs i synnerhet inom centrala delar av studieutformningen (antalet djur, provtagningstidpunkter, kroppsvikter osv.) och de använda analytiska testmetoderna. Vidare inlämnades inte utförliga studier om resthaltseliminering för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel, och i vissa fall tillhandahölls endast sammanfattningar eller publikationer som saknade den information som krävs för bedömning. I vissa fall låg de inlämnade uppgifterna om resthalter till största delen under kvantifierings- eller detektionsgränsen (kvantifieringsgräns/detektionsgräns), vilket utesluter en statistisk analys av karenstider.

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

Utvärderingen av data om resthalter från innehavarna av godkännande för försäljning gav inga ytterligare insikter i karenstider inom befintliga godkännanden för försäljning. De tillgängliga uppgifterna tydde inte på att de godkända karenstiderna utgör en risk för konsumentssäkerheten.

CVMP begärde och bedömde de data om resthalter som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning inom ramen för denna hänskjutning, i väntan på en eventuell rekommendation om ett nytt doseringsschema. Eftersom den dos som CVMP rekommenderar vid behandling av gastrointestinala nematoder redan är godkänd för en annan indikation i alla berörda veterinärmedicinska läkemedel (dvs. ingen tidigare icke godkänd dos har rekommenderats), drog CVMP dock slutsatsen att den rekommenderade dosen därför inte förväntas vålla ytterligare farhågor om konsumentssäkerheten eller föranleda ändringar av de fastställda karenstiderna.

Måldjurets säkerhet

De berörda innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in en stor uppsättning data om måldjurets säkerhet hos får. En innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll äganderättsligt skyddade data och CVMP:s sammanfattande rapport 2004 – Albendazol (extrapolering till alla idisslare), medan en annan innehavare av godkännande för försäljning hänvisade till publicerad litteratur och tillhandahöll en uttömmande sammanfattning om potentiella säkerhetsproblem för måldjuret.

I tillgängliga studier om måldjurets säkerhet ingår enstaka administreringar av albendazol i doser på upp till 500 mg/kg kroppsvikt. En enstaka administrering av albendazol vid doser på upp till 37,5 mg/kg kroppsvikt hos får tolererades väl. Också vid överdoseringsnivåer på 100 mg/kg kroppsvikt tolererades albendazol väl, utan några rapporterade grova patologiska avvikelser eller histopatologiska förändringar. Högre doser på 200 eller 500 mg/kg kroppsvikt verkade dock överskrida albendazols säkerhetsmarginal (observerade dödsfall på upp till 100 procent).

Reproduktionstoxicitet undersöktes i tre studier (endast sammanfattning tillhandahölls) där tackor behandlades med doser på upp till 15 mg/kg kroppsvikt. I två av dessa studier inträffade inga avvikelser hos lamm, och inga skillnader i lamningsfrekvens jämfört med den obehandlade kontrollgruppen beskrevs. I en av studierna behandlades dock tackor i olika stadier av dräktigheten, vilket ledde till vissa sällsynta biverkningar såsom medfödda avvikelser och en högre incidens av dödfödda lamm.

I utvecklingsstudier på får observerades dessutom missbildningar, inräknat visceral, kraniofacial och skeletala defekter (CVMP:s sammanfattande rapport, 2004). Albendazolinnehållande veterinärmedicinska läkemedel innefattar dock en motsvarande kontraindikation om att albendazol inte får ges till dräktiga djur, och denna aspekt har därför beaktats på ett ändamålsenligt sätt. Baggars fertilitet undersöktes även vid en albendazoldos på upp till 15 mg/kg kroppsvikt, utan några observerade effekter på spermiekvaliteten (fertilitetsstudie på baggar, 1977).

I ytterligare en studie om måldjurets säkerhet med två grupper om sex stycken nio månader gamla får fick den ena gruppen tre gånger den rekommenderade dosen på 7,5 mg/kg kroppsvikt och den andra fem gånger den rekommenderade dosen (22,5 respektive 37,5 mg/kg kroppsvikt) av ett albendazolinnehållande veterinärmedicinskt läkemedel. Inga biverkningar eller oönskade reaktioner rapporterades efter undersökning vid 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 och 120 timmar efter behandling (endast sammanfattning tillhandahölls).

Även om de tillgängliga toleransstudierna av djurslaget är föråldrade har betydligt högre doser än de godkända undersökts och inte visat tecken på intolerans. Detta visar på en bred säkerhetsmarginal, vilken tillskrivs albendazols större selektiva affinitet för parasitärt betatubulin än för däggdjurs betatubulin.

CVMP drog den övergripande slutsatsen att användning av den rekommenderade dosen på 7,5 mg/kg kroppsvikt hos djurslaget får inte ge upphov till några betänkligheter vad gäller måldjurets säkerhet. Denna slutsats får ytterligare stöd av att en dos på 7,5 mg/kg kroppsvikt redan är godkänd för behandling av *Fasciola hepatica* hos får för samtliga veterinärmedicinska läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

Användarsäkerhet

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade varken in toxikologiska studier om användarsäkerhet eller en reviderad bedömning av risken för användare, då detta inte omfattades av de frågor som CVMP ställde i det här hänskjutningsförfarandet. Användarsäkerhet tillhör emellertid de säkerhetsaspekter som ska beaktas som en del av bedömningen av nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel.

Med tanke på att den rekommenderade dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt hos får för gastrointestinala nematoder redan är godkänd för samtliga veterinärmedicinska läkemedel som berörs av det här hänskjutningsförfarandet för en annan indikation (dvs. för behandling av leverflundror hos får), har användarsäkerheten redan utvärderats och omfattas av befintliga produktgodkännanden. Därför förväntas inga ytterligare farhågor om användarsäkerheten i samband med en ökning av dosen till 7,5 mg/kg kroppsvikt vid behandling av gastrointestinala nematoder.

Miljösäkerhet

Svar från tre innehavare av godkännande för försäljning mottogs i en miljöriskbedömning med respektive studier och hänvisningar. CVMP utvärderade inlämnade data när det gäller vetenskaplig giltighet och regleringsmässig lämplighet för de krav på studier och miljöriskbedömningar som ställs i aktuella riktlinjer. Endast data från tillförlitliga och giltiga studier som uppfyllde dessa kriterier användes därför i CVMP:s bedömning.

Vad gäller de data som tillhandahölls av innehavarna av godkännande för försäljning identifierades ingen risk för vattenmiljön, medan en risk för landmiljön och specifikt för dyngfaunan kunde identifieras på grundval av användningen av albendazol hos får enligt det doseringsschema som rekommenderas i detta förfarande (7,5 mg/kg kroppsvikt, enkeldos).

CVMP bedömde miljöriskbedömningsuppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning då detta begärdes inom ramen för denna hänskjutning ifall kommittén skulle rekommendera en ny dos. Eftersom den dos som CVMP rekommenderar för gastrointestinala indikationer redan är godkänd för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel för en annan indikation (dvs. ingen tidigare icke godkänd dos har rekommenderats), gjorde CVMP dock ingen vidare bedömning av miljöriskbedömningsuppgifterna inom detta hänskjutningsförfarande, och drog slutsatsen att inga nya miljörisker, utöver de redan kända, har identifierats för den föreslagna dosen.

Nytta-riskförhållande

Direkta behandlingsfördelar

Albendazol är ett väletablerat anthelmintiskt medel (avmaskningsmedel) av bredspektrumtyp som tillhör klassen bensimidazoler. Dess verkningsmekanism är väl beskriven och innefattar selektiv bindning av β -tubulin hos mottagliga helminter (inälvsmaskar), vilket leder till störd mikrotubulibildning, nedsatt upptag av glukos, energiutarmning och parasitdöd.

Det används vid behandling av olika typer av parasitinfektioner i tarmarna, inräknat gastrointestinala infektioner med rundmask, lungmask, bandmask och behandling av vuxna leverflundror.

Albendazolinnehållande veterinärmedicinska läkemedel inom ramen för denna hänskjutning har använts i årtionden hos får för effektiv behandling av ett brett spektrum av gastrointestinala nematodinfektioner.

Ytterligare fördelar

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol tolereras väl och orsakar inga allvarliga systemiska biverkningar hos djurslaget får.

Riskbedömning

Kvalitet omfattades inte av detta hänskjutningsförfarande och bedömdes därför inte specifikt.

För de veterinärmedicinska läkemedlen i detta hänskjutningsförfarande har en risk identifierats som visar på ett olämpligt doseringsschema, det vill säga alltför låga doser i förhållande till deras indikation mot gastrointestinala nematoder.

Risken med ett olämpligt doseringsschema är kopplad till en ökad risk för utveckling av resistens mot avmaskningsmedel (anthelmintika). Anthelmintisk resistens mot albendazol är väl beskriven.

Totalt sett och på basis av de tillgängliga uppgifterna förväntas justering av dosen till 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt hos djurslaget får vid behandling av gastrointestinala nematoder till följd av resistensfarhågor inte påverka måldjurens säkerhet, användarsäkerheten eller konsumentens säkerhet, eller medföra några nya farhågor vad gäller miljösäkerheten. Denna slutsats får ytterligare stöd av att en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt redan är godkänd för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel för en annan indikation, dvs. för behandling av *Fasciola hepatica* hos får.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Genom att justera dosen till 7,5 mg albendazol per kg kroppsvikt hos får vid behandling av gastrointestinala nematoder kommer riskerna i samband med utebliven effekt att minskas och utvecklingen av resistens mot avmaskningsmedel anses vara fördröjd.

Andra riskhanteringsåtgärder är införandet av varningar i produktinformationen för att ange ytterligare strategier, inräknat att förebygga underdosering, upprätthålla en "sista utvägens" population, genomföra riktad selektiv behandling och rutinmässig parasitologisk övervakning. Dessa åtgärder är avgörande för att bromsa selektionen och spridningen av resistent nematodpopulationer.

Med tanke på att den rekommenderade dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt redan är godkänd för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel för en annan indikation, ansågs inga ytterligare riskreducerande åtgärder vad gäller konsumentens säkerhet, måldjurets säkerhet, användarsäkerhet eller miljösäkerhet vara nödvändiga.

Alla riskreducerande åtgärder som redan finns i produktinformationen till de berörda veterinärmedicinska läkemedlen kommer att kvarstå.

Bedömning av det övergripande nytta-riskförhållandet

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension anses vara effektiva mot olika parasiter hos djurslaget får.

Albendazol är ett anthelmintiskt medel (avmaskningsmedel) av bredspektrumtyp som tillhör klassen bensimidazoler. Liksom med andra avmaskningsmedel ska albendazol användas med försiktighet och

endast när det är medicinskt nödvändigt. Dessutom bör onödig användning, alltför långa behandlingsperioder och underdosering undvikas.

Efter en bedömning av alla tillgängliga data fann CVMP att de godkända albendazoldoserna eller lägre dosgränser på 3,75–5,0 mg/kg kroppsvikt för behandling av gastrointestinala nematoder hos får under nuvarande europeiska fältförhållanden totalt sett inte längre säkerställer en oföränderlig och tillförlitlig effekt och att de kan bidra till ytterligare resistensutveckling mot albendazol. En justering av dosen till 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt anses därför nödvändig för att säkerställa en effektiv behandling för ovan nämnda indikation och för att bidra till att fördröja utvecklingen av resistens mot avmaskningsmedel.

Dessutom rekommenderas det att lämpliga varningar införs i produktinformationen som kompletterande riskhanteringsåtgärd för att ytterligare minska uppkomsten och spridningen av resistenta nematodpopulationer.

Den rekommenderade dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt är redan godkänd för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel för en annan indikation, och inga nya risker identifierades vad gäller måldjurets säkerhet, konsumentens säkerhet, användarsäkerhet eller miljöskydd.

Slutsats om nytta-riskförhållandet

Efter att ha beaktat skälen till hänskjutningsförfarandet och de tillgängliga uppgifterna, inräknat de som tillhandahålls av innehavarna av godkännande för försäljning, fann CVMP att de berörda veterinärmedicinska läkemedlens övergripande nytta-riskförhållande förblir positivt, under förutsättning att de rekommenderade ändringarna i produktinformationen genomförs (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel)

Skälen är följande:

- CVMP har beaktat hänskjutningsförfarandet enligt artikel 82 i förordning (EU) 2019/6 för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension med doser eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg albendazol per kg kroppsvikt för att säkerställa tillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder hos får och samtidigt begränsa risken för utveckling av resistens mot albendazol.
- CVMP har granskat de tillgängliga uppgifterna till stöd för doseringsschemat, resthaltseliminering, miljörisker, måldjurets säkerhet och risken för antiparasitär resistens.
- CVMP noterade att veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension för får har varit godkända i årtionden.
- CVMP fann att albendazol är en anthelmintisk substans (avmaskningsmedel) av bredspektrumtyp i bensimidazolklassen. Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol har i årtionden använts i stor utsträckning hos nötkreatur, får, getter, svin, kaniner, fåglar, hundar och katter. Hos idisslare, och särskilt hos får, används veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol för att behandla gastrointestinala nematoder, lungmaskar, bandmaskar och vuxna leverflundror. Emellertid har ny bensimidazolresistens rapporterats över hela Europa för gastrointestinala nematoder hos får.
- CVMP övervägde vilket doseringsschema (dosnivå, doseringsintervall och behandlingstid) som skulle vara lämpligt för veterinärmedicinska läkemedel med doser eller lägre dosgränser på 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvikt, för att säkerställa tillräcklig effekt mot gastrointestinala nematoder hos får och samtidigt begränsa risken för utveckling av resistens mot albendazol.

- Med tanke på ovanstående överväganden och på basis av de tillgängliga uppgifterna fann CVMP att doserna av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen måste ändras.
- För att minimera risken för att utveckla resistens mot albendazol och för att säkerställa maximal effekt rekommenderade CVMP därför en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får. Denna justering optimerar effekten utan att äventyra säkerheten, och är i linje med bästa parasitologiska praxis för att fördröja utvecklingen av resistens mot avmaskningsmedel.
- Justering av dosen till 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt hos djurslaget får vid behandling av gastrointestinala nematoder till följd av resistensfarhågor förväntas inte påverka måldjurens säkerhet, användarsäkerheten eller konsumentssäkerheten, eller medföra några nya farhågor vad gäller miljösäkerheten. Denna slutsats får ytterligare stöd av att en dos på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvikt redan är godkänd för samtliga berörda veterinärmedicinska läkemedel för en annan indikation, nämligen för behandling av *Fasciola hepatica* hos får.
- CVMP fann det fördelaktigt att ytterligare information införs i produktinformationen, nämligen lämpliga varningar som kompletterande riskhanteringsåtgärd för att ytterligare minska uppkomsten och spridningen av resistent nematodpopulationer.

CVMP:s yttrande

CVMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension för får är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de ändringar som gjorts i produktinformationen genomförs enligt beskrivningen i bilaga III.

CVMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller albendazol som enda aktiva substans i form av oral suspension för får.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Obs!

Dessa ändringar av de relevanta avsnitten i produktinformationen är resultatet av hänskjutningsförfarandet.

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Den befintliga produktinformationen ska ändras (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt) för att återge de överenskomna ordalydelserna enligt nedan.

A. Produktresumé

3.4 Särskilda varningar (QRD-mall v9.1)/**4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag** (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel och ersätt (i förekommande fall) befintlig inaktuell ordalydelse med följande:

Onödig användning av antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel kan öka selektionstrycket för resistens och leda till minskad effekt. Beslutet att använda det veterinärmedicinska läkemedlet ska baseras på bekräftelse av parasitarten och sjukdomsördan, eller på infektionsrisken utifrån dess epidemiologiska egenskaper, för varje hjord/besättning.

Upprepad användning under en längre tid, särskilt när samma substansklass används, ökar risken för resistensutveckling. I en hjord/besättning är det viktigt att upprätthålla en mottaglig "sista utvägens" population för att minska denna risk. Systematiskt tillämpad intervallbaserad behandling och behandling av en hel hjord/besättning ska undvikas. I stället ska, om så är möjligt, endast utvalda enskilda djur eller undergrupper behandlas (riktad selektiv behandling). Detta bör kombineras med lämpliga åtgärder för djurhållning och betesdrift. Vägledning för varje specifik hjord/besättning ska sökas hos ansvarig veterinär.

Resistens mot bensimidazoler (vilket innefattar albendazol) har rapporterats i *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* och *Trichostrongylus* spp. hos små idisslare i hela Europa. Multiresistens mot bensimidazoler, imidazotiazoler och makrocycliska laktoner har rapporterats i *H. contortus*, liksom sidoresistens mot alla bensimidazoler.

När detta veterinärmedicinska läkemedel används ska hänsyn tas till lokal information om målparasiternas mottaglighet, om sådan finns.

Närmare undersökning av fall av misstänkt resistens rekommenderas, där en lämplig diagnostisk metod används (t.ex. test av minskningen av antalet ägg i avföringen, FECRT).

Bekräftad resistens ska rapporteras till innehavaren av godkännande för försäljning eller till de behöriga myndigheterna.

3.9 Administreringsvägar och dosering (QRD-mall v9.1)/**4.9 Dosering och administreringssätt** (QRD-mall v8.2)

Ersätt det nuvarande doseringsschemat vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får i alla veterinärmedicinska läkemedel med följande ordalydelse:

Får:

Gastrointestinala nematoder: 7,5 mg albendazol per kg kroppsvikt som en enda behandling.

Om särskilda typer av nematoder anges i produktinformationen till vissa veterinärmedicinska läkemedel bör dessa upprätthållas.

Specifika rekommendationer från doseringsschemat för leverflundror och lungmaskar bör i tillämpliga fall upprätthållas.

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel och ersätt (i förekommande fall) befintlig inaktuell ordalydelse med följande:

Underdosering kan leda till ineffektiv användning och utveckling av resistens.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

Doseringsenhetens noggrannhet ska noga kontrolleras.

C. Bipacksedel

6. Särskilda varningar (QRD-mall v9.0)/12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR) (QRD-mall v8.2)

Särskilda varningar: (QRD-mall v9.0)/Särskilda varningar för respektive djurslag: (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel och ersätt (i förekommande fall) befintlig inaktuell ordalydelse med följande:

Onödig användning av antiparasitära veterinärmedicinska läkemedel kan öka selektionstrycket för resistens och leda till minskad effekt. Beslutet att använda det veterinärmedicinska läkemedlet ska baseras på bekräftelse av parasitarten och sjukdomsbördan, eller på infektionsrisken utifrån dess epidemiologiska egenskaper, för varje hjord/besättning.

Upprepad användning under en längre tid, särskilt när samma substansklass används, ökar risken för resistensutveckling. I en hjord/besättning är det viktigt att upprätthålla en mottaglig "sista utvägens" population för att minska denna risk. Systematiskt tillämpad intervallbaserad behandling och behandling av en hel hjord/besättning ska undvikas. I stället ska, om så är möjligt, endast utvalda enskilda djur eller undergrupper behandlas (riktad selektiv behandling). Detta bör kombineras med lämpliga åtgärder för djurhållning och betesdrift. Vägledning för varje specifik hjord/besättning ska sökas hos ansvarig veterinär.

Resistens mot bensimidazoler (vilket innefattar albendazol) har rapporterats i *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* och *Trichostrongylus* spp. hos små idisslare i hela Europa. Multiresistens mot bensimidazoler, imidazotiazoler och makrocycliska laktoner har rapporterats i *H. contortus*, liksom sidoresistens mot alla bensimidazoler.

När detta veterinärmedicinska läkemedel används ska hänsyn tas till lokal information om målparasiternas mottaglighet, om sådan finns.

Närmare undersökning av fall av misstänkt resistens rekommenderas, där en lämplig diagnostisk metod används (t.ex. test av minskningen av antalet ägg i avföringen, FECRT).

Bekräftad resistens ska rapporteras till innehavaren av godkännande för försäljning eller till de behöriga myndigheterna.

8. Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg(ar) (QRD-mall v9.0)/ 8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR) (QRD-mall v8.2)

Ersätt det nuvarande doseringsschemat vid behandling av gastrointestinala nematoder hos får i alla veterinärmedicinska läkemedel med följande ordalydelse:

Får:

Gastrointestinala nematoder: 7,5 mg albendazol per kg kroppsvikt som en enda behandling.

Om särskilda typer av nematoder anges i produktinformationen till vissa veterinärmedicinska läkemedel bör dessa upprätthållas.

Specifika rekommendationer från doseringsschemat för leverflundror och lungmaskar bör i tillämpliga fall upprätthållas.

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel och ersätt (i förekommande fall) befintlig inaktuell ordalydelse med följande:

Underdosering kan leda till ineffektiv användning och utveckling av resistens.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

Doseringsenhetens noggrannhet ska noga kontrolleras.