

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Feramed BV te Barneveld d.d. 26 november 2004 tot registratie van het diergeneesmiddel LEVORAL 75% W.O.;

Gelet op de artikelen 3, 4 en 6 van de Diergeneesmiddelenwet (Stb.1985,410);

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

- 1. De registratie van het diergeneesmiddel LEVORAL 75% W.O., registratienummer REG NL 10208, van Feramed BV te Barneveld welke verantwoordelijk is voor het in de handel brengen in Nederland, wordt verlengd.**
- 2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel LEVORAL 75% W.O., ingeschreven onder nummer REG NL 10208 treft u aan als bijlage A behorende bij dit besluit.**
- 3. Het gewijzigde etiket en, in voorkomend geval, de gewijzigde bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel LEVORAL 75% W.O., ingeschreven onder nummer REG NL 10208 treft u aan als bijlage B behorende bij dit besluit.**

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN, LANDBOUW EN INNOVATIE,

voor deze:

HET HOOFD BUREAU DIERGENEESMIDDELEN,

BIJLAGE A

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

LEVORAL 75% W.O. poeder voor toediening via drinkwater

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Levamisol (als levamisol hydrochloride) 750 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening via drinkwater.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Varken.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Behandeling van infecties veroorzaakt door voor levamisol gevoelige volwassen en onvolwassen stadia van maagdarmnematoden en longwormen, met name :

- Longworm

Metastrongylus spp.

- Maagdarmnematoden

Ascaris suum (grote spoelworm),

Hyostrogylus rubidus (rode maagworm),

Strongyloides spp. (aaltje),

Oesophagostomum dentatum (knobbelworm) en

Trichuris suis (zweepworm).

4.3 Contra-indicaties

Geen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij een veranderde drinkwateropname dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd. Vanwege de kleine veiligheidsmarge dient de

concentratieverdunning met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

Ernstig zieke dieren hebben een veranderd drinkpatroon en dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Geen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

In verband met sensibilisatie en mogelijke contactdermatitis dient bij de bewerking en verwerking en/of de toepassing direct huidcontact en inademing vermeden te worden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Bijwerkingen zijn het gevolg van een interactie van levamisol met cholinergische receptoren in autonome ganglia en de motorische eindplaatjes in skeletspieren en bestaan uit:

- speekselvloed;
- toename in prikkelbaarheid;
- nervositeit;
- braken;
- koliek;
- spiertrillingen.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Toediening van levamisol aan drachtige zeugen in het begin of laat tijdens de dracht in een dosering van 24 mg/kg lichaamsgewicht had geen nadelige effecten op de worp (grootte) en de geboren biggen.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties van levamisol met pyrantel, morantel of organische fosforzure esters dienen te worden vermeden.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Uitsluitend voor orale toediening via het drinkwater. De aanbevolen éénmalige dosering bedraagt 10 mg levamisol per kg lichaamsgewicht.

Los het product in de juiste dosering op in een beperkte

hoeveelheid drinkwater (ca. 20° C), vul daarna aan tot een hoeveelheid die binnen de gestelde tijd door de dieren kan worden opgenomen.

Deze dosering dient binnen 1-2 uur door de dieren te worden opgenomen. Het verdient daarom aanbeveling de dieren voor toediening minstens twee uur water te onthouden.

Er dient op te worden toegezien dat de varkens individueel voldoende gemedicineerd drinkwater op nemen, bij onvoldoende opname dit product toedienen als drench.

Als dieren groepsgewijs behandeld worden in plaats van individueel, dienen zij op gewicht te worden ingedeeld in groepen en moet de toe te dienen dosis op basis daarvan worden berekend, dit om onder- of overdosering te vermijden.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

De LD₅₀ van levamisol bij varkens na subcutane toediening bedraagt 40 mg /kg lichaamsgewicht. Bijwerkingen na orale toediening kunnen bij varkens al optreden bij een (eenmalige) dosering van 8 mg levamisol per kg lichaamsgewicht (licht speekselen). Meestal treden bijwerkingen pas op boven een dosis van 24 mg/kg. Naarmate de dosis verder toeneemt neemt ook het aantal dieren dat bijwerkingen vertoont toe en worden de bijwerkingen ernstiger.

De veiligheidsmarge van levamisole bedraagt 2-3.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 16 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Imidazothiazolen

ATCvet-code: QP52AE01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Levamisol is de linksdraaiende isomeer van tetramisol [(+)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazol-[2.1-b]thiazole], een anthelminticum uit de imidazothiazolen groep. De anthelmintische activiteit van het racemisch mengsel komt voor het grootste deel van de linksdraaiende enantiomeer, levamisol. Levamisol is actiever maar niet toxischer dan

dexamisol, de rechtsdraaiende enantiomeer.

Het werkingsmechanisme van levamisol berust op stimulatie cholinerge receptoren van gevoelige helminten. Dit leidt na verloop van tijd tot een spastische paralyse. Levamisol interfereert daarnaast met de fumarate-reductie en succinaat-oxidatie in de mitochondria van nematoden waardoor een verstoring van de ATP-synthese optreedt.

Resistente mutanten van *Haemonchus* en *Trichostrongylus*-species zijn (tot op heden) alleen bij het schaap geïsoleerd. Resistentie is echter nog geen praktisch probleem. Eventuele resistentiemechanisme(n) zijn niet bekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levamisol is een organische base met een pK_a van ca 8. Vanuit het maag-darmkanaal wordt levamisol goed geabsorbeerd. Orale toediening van 10 mg [3H]levamisol per kg lichaamsgewicht aan varkens resulteerde in een C_{max} van $1,34 \pm 0,32$ $\mu g/ml$ (T_{max} ca 1 uur). Na orale toediening in drinkwater van varkens (dosering 10 mg levamisol/kg lichaamsgewicht) worden maximale plasmaconcentraties binnen 2-3 uur bereikt (C_{max} 1,45 - 2,10 $\mu g/ml$). In de lever wordt levamisol in sterke mate gemetaboliseerd voornamelijk door oxidatie van imidazoline en hydrolyse van het thiazolidine-gedeelte waarbij een vijftal metabolieten ontstaat die voornamelijk met de urine worden uitgescheiden.

De voornaamste metabolieten zijn thiohydantoïne-zuur (R92535) en glucuronylconjugaat (M7) in de urine en de S-cysteinyglycine-conjugaat van een mercapto-ethyl-intermediair in de lever. Voorzover bekend zijn alle metabolieten onwerkzaam. In het duodenum worden direct na toediening veel hogere levamisol concentraties gevonden dan gelijktijdig gemeten plasmaconcentraties; in het caecum zijn deze concentraties pas hoger dan gelijktijdig plasmaconcentraties ca 3 uur na toediening. Slechts een zeer klein gedeelte wordt als onveranderde stof met de faeces uitgescheiden (0,4-0,6% van de totale dosis) gedurende een periode van 72 uur na toediening. In dezelfde periode wordt ongeveer 60% van de totale dosis uitgescheiden in de urine, waarvan ca 18% in onveranderde vorm.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

6.2 Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaar van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid van het gemedicineerde drinkwater: 12 uur.

Houdbaarheid na opening van de verpakking: 3 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geopende en ongeopende verpakking:

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen vorst.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Trilaminaat zakken (polyester-aluminium-polyethyleen).

Netto inhoud: 100 gram, 250 gram, 500 gram and 1000 gram.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Feramed B.V.

Veemweg 1

3771 MT Barneveld

tel: 0342-490350
fax: 0342-415009
Email: info@feramed.nl

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10208

9. DATUM LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

19 mei 2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19 mei 2011.

KANALISATIE

URA

BIJLAGE B

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Trilaminaat zak

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Levoral 75% W.O. poeder voor toediening via drinkwater

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDELEN

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Levamisol (als levamisol hydrochloride) 750 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor toediening via drinkwater.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 gram, 250 gram, 500 gram and 1000 gram

5. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken.

6. INDICATIES

Behandeling van infecties veroorzaakt door voor levamisol gevoelige volwassen en onvolwassen stadia van maagdarmnematoden en longwormen, met name :

- Longworm
Metastrongylus spp.
- Maagdarmnematoden
Ascaris suum (grote spoelworm),
Hyostrogylus rubidus (rode maagworm),
Strongyloides spp. (aaltje),
Oesophagostomum dentatum (knobbelworm) en
Trichuris suis (zweepworm).

7. CONTRA-INDICATIES

Geen.

8. BIJWERKINGEN

Bijwerkingen zijn het gevolg van een interactie van levamisol met cholinergische receptoren in autonome ganglia en de motorische eindplaatjes in skeletspieren en bestaan uit :

- speekselvloed ;
- toename in prikkelbaarheid;
- nervositeit;
- braken;
- koliek;
- spiertrillingen.

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

9. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG, AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Uitsluitend voor orale toediening via het drinkwater.

De aanbevolen éénmalige dosering bedraagt 10 mg levamisol per kg lichaamsgewicht.

Los het product in de juiste dosering op in een beperkte hoeveelheid drinkwater (ca. 20° C), vul daarna aan tot een hoeveelheid die binnen de gestelde tijd door de dieren kan worden opgenomen.

Deze dosering dient binnen 1-2 uur door de dieren te worden opgenomen. Het verdient daarom aanbeveling de dieren voor toediening minstens twee uur water te onthouden.

Er dient op te worden toegezien dat de varkens individueel voldoende gemedicineerd drinkwater opnemen, bij onvoldoende opname dit product toedienen als drench.

Als dieren groepsgewijs behandeld worden in plaats van individueel, dienen zij op gewicht te worden ingedeeld in groepen en moet de toe te dienen dosis op basis daarvan worden berekend, dit om onder- of overdosering te vermijden.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 16 dagen.

11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elk dier waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij een veranderde drinkwateropname dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd. Vanwege de kleine veiligheidsmarge dient de concentratieverdunding met de nodige voorzichtigheid te gebeuren. Ernstig zieke dieren hebben een veranderd drinkpatroon en dienen dientengevolge parenteraal gemedicineerd te worden.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

In verband met sensibilisatie en mogelijke contactdermatitis dient bij de be-werking en verwerking en/of de toepassing direct huidcontact en inademing vermeden te worden. Draag daartoe handschoenen en een stofmasker.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Toediening van levamisol aan drachtige zeugen in het begin of laat tijdens de dracht in een dosering van 24 mg/kg lichaamsgewicht had geen nadelige effecten op de worp(grootte) en de geboren biggen.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties van levamisol met pyrantel, morantel of organische fosforzure esters dienen te worden vermeden.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

De LD₅₀ van levamisol bij varkens na subcutane toediening bedraagt 40 mg /kg lichaamsgewicht. Bijwerkingen na orale toediening kunnen bij varkens al optreden bij een (eenmalige) dosering van 8 mg levamisol per kg lichaamsgewicht (licht speekselen). Meestal treden bijwerkingen pas op boven een dosis van 24 mg/kg. Naarmate de dosis verder toeneemt neemt ook het aantal dieren dat bijwerkingen vertoont toe en worden de bijwerkingen ernstiger. De veiligheidsmarge van levamisole bedraagt 2-3.

Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen.

12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<<EXP maand/jaar>>

Houdbaarheid na opening van de verpakking: 3 weken.

Houdbaarheid van het gemedicineerde drinkwater: 12 uur.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Geopende en ongeopende verpakking:

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.
Beschermen tegen vorst.

**14. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in
overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

**15. VERMELDING "UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK" EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
URA

16. VERMELDING "BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN"

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**17. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**

Feramed B.V.
Veenweg 1
3771 MT Barneveld

18. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10208

19. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot.

20. DE DATUM WAAROP DE TEKST VOOR HET LAATST IS HERZIEN

19 mei 2011.

21. OVERIGE INFORMATIE

<<overige informatie>>

<Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel
worden gebracht.>

II. BIJSLUITER

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)