

BD/2021/REG NL 7978/zaak 864676

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Elanco GmbH te Cuxhaven d.d. 12 februari 2021 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **ENDEX 8,75%, orale suspensie voor schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 7978**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **ENDEX 8,75%, orale suspensie voor schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 7978**, zoals aangevraagd d.d. 12 februari 2021, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **ENDEX 8,75%, orale suspensie voor schapen, REG NL 7978** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **ENDEX 8,75%, orale suspensie voor schapen, REG NL 7978** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2021/REG NL 7978/zaak 864676

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 16 februari 2021

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

ENDEX 8,75%, orale suspensie voor schapen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

| | |
|------------------------|---------|
| Triclabendazol | 50 mg |
| Levamisolhydrochloride | 37,5 mg |

Hulpstoffen:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Methylhydroxybenzoaat (E-218) | 0,95 mg |
| Propylhydroxybenzoaat | 0,35 mg |
| Benzoëzuur (E-210) | 1 mg |
| Natriummetabisulfiet (E-223) | 2,5 mg |

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Schaap

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van infestaties van:

- Longwormen: *Dictyocaulus* spp.;
- Maagdarmwormen: *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Nematodirus* spp., *Bunostomum* spp., *Oesophagostomum* spp., *Gaigeria* spp., en *Chabertia* spp.;
- Leverbotten: *Fasciola hepatica*.

4.3 Contra-indicaties

Geen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De volgende situaties dienen vermeden te worden, omdat deze de ontwikkeling van resistentie bevorderen en uiteindelijk kunnen leiden tot een behandeling die niet doeltreffend is:

- te frequent en herhaald gebruik van anthelmintica van eenzelfde groep gedurende een langere periode,
- onderdosering, door onderschatting van het lichaamsgewicht, onjuiste toediening van het diergeneesmiddel of een niet of onjuist gekalibreerd doseerapparaat (indien van toepassing).

Vermoedelijke klinische gevallen van resistentie tegen anthelmintica moeten nader onderzocht worden door middel van geschikte tests (bijv. Faecal Egg Count Reduction Test). Wanneer het resultaat van de tests duidelijk wijst op resistentie tegen een bepaald anthelminticum, moet een anthelminticum van een andere groep met een ander werkingsmechanisme worden toegediend.

Resistentie tegen levamisol bij *Teladorsagia*, *Cooperia* en *Trichostrongylus* soorten bij schapen wordt in een aantal landen, ook binnen de EU, gerapporteerd. Er zijn meldingen van resistentie bij *Haemonchus* bij schapen buiten de EU. Resistentie tegen triclabendazol bij *Fasciola* soorten bij kleine herkauwers wordt in een aantal landen, ook binnen de EU, gerapporteerd. Derhalve dient het gebruik van dit diergeneesmiddel gebaseerd te worden op nationale epidemiologische gegevens (regionaal en op bedrijfsniveau) met betrekking tot de gevoeligheid van deze wormsoorten en geadviseerd te worden hoe een verdere resistentieontwikkeling tegen wormmiddelen beperkt kan worden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Reinig drench hulpmiddelen voor en na gebruik.

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

In verband met sensibilisatie en mogelijke overgevoelighedsreacties dient bij de toepassing direct huidcontact te worden vermeden. Draag daartoe handschoenen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Traanvloed, speekselvloed, hyperesthesie, nerveuze verschijnselen en koliek.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Orale toediening.

10 mg triclabendazol en 7,5 mg levamisolhydrochloride per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel per 5 kg lichaamsgewicht.

Afhankelijk van het lichaamsgewicht van het schaap, is de dosering van het diergeneesmiddel als volgt:

| Gewicht | Hoeveelheid in ml |
|---------|-------------------|
| 10 kg | 2 |
| 15 kg | 3 |
| 20 kg | 4 |
| 30 kg | 6 |
| 40 kg | 8 |
| 50 kg | 10 |
| 60 kg | 12 |

+ 2 ml voor elke volgende 10 kg.

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald worden; de nauwkeurigheid van het doseerhulpmiddel dient te worden nagegaan.

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.

Schud de container grondig voor gebruik en gebruik onverdund diergeneesmiddel uit de oorspronkelijke container.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Bij overdosering zijn geen andere bijwerkingen bekend dan die genoemd onder rubriek 4.6.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 42 dagen.

Niet toegestaan voor gebruik bij oaien die melk voor humane consumptie produceren, inclusief tijdens de droogstand. Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij oaien die bestemd zijn voor de productie van melk voor humane consumptie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Anthelmintica; levamisol, combinaties

ATCvet-code: QP52AE51

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Triclabendazol is een anthelminticum en behoort tot de chemische klasse van benzimidazolen.

Levamisol behoort tot de chemische klasse van de imidazothiazolen.

Het werkingsmechanisme van triclabendazol is niet bekend. Het is waarschijnlijk verschillend van dat van de andere benzimidazolen daar het geen tubuline geassocieerde activiteit vertoont. Triclabendazol en zijn sulfoxide metaboliet zijn actief tegen *Fasciola* spp. Het werkingsmechanisme van levamisol berust op een interactie met cholinerge receptoren van gevoelige helminten. Levamisol remt daarnaast het enzym succinaatdehydrogenase waardoor een verstoring van de ATP synthese optreedt. Dit leidt na verloop van tijd tot een paralyse en uitscheiding van de worm.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt triclabendazol gemakkelijk en bijna volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Het geabsorbeerde triclabendazol wordt daarna vrijwel volledig in de lever geoxideerd, waarbij de enige of belangrijkste in het bloed aantoonbare metabolieten het triclabendazol-sulfoxide en -sulfon zijn.

Triclabendazolsulfoxide bereikt piekconcentraties (ca. 10 ppm), 1 dag na toediening van het diergeneesmiddel en de sulfon metaboliet bereikt piek concentraties (ca. 15 ppm) 3 dagen na toediening. Beide metabolieten binden in hoge mate aan plasma proteïnen, vooral aan albumine. Levamisol wordt vanuit het maagdarmkanaal goed geabsorbeerd met maximale bloedspiegels na 4-6 uur bij het schaap. Levamisol wordt in de lever in sterke mate gemetaboliseerd waarbij een vijftal metabolieten ontstaat die allen met de urine en de feces worden uitgescheiden. Levamisol wordt bij lacterende dieren ook met de melk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Methylhydroxybenzoaat
Propylhydroxybenzoaat
Benzoëzuur
Natriummetabisulfiet
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Dinatriumedetaat
Macrogol
Natriumchloride
Citroenzuurmonohydraat
Simeticon (gebaseerd op dimethylpolysiloxaan, water en silicium)
Water, gedeïoniseerd

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 1 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte HDPE flessen met een inhoud van 0,8 of 2,2 liter, met blauwe polyethyleen schroefdoop.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472 Cuxhaven
Duitsland

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

REG NL 7978

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 22 april 1993
Datum van laatste verlenging: 22 april 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 februari 2021

KANALISATIE

URA

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Witte HDPE flessen met blauwe polyethyleen schroefdop.

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Endex 8,75%, orale suspensie voor schapen.

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:

Werkzame bestanddelen:

Triclabendazol 50 mg
Levamisolhydrochloride 37,5 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

0,8; 2,2 liter

5. DOELDIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Schaap

6. INDICATIES

Voor de behandeling van:

- Longwormen: *Dictyocaulus* spp.;
- Maagdarmwormen: *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Nematodirus* spp., *Bunostomum* spp., *Oesophagostomum* spp., *Gaigeria* spp., en *Chabertia* spp.;
- Leverbotten: *Fasciola hepatica*

7. CONTRA-INDICATIES

Geen.

8. BIJWERKINGEN

Traanvloed, speekselvloed, hyperesthesie, nerveuze verschijnselen en koliek.

9. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Orale toediening.

10 mg triclabendazol en 7,5 mg levamisolhydrochloride per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel per 5 kg lichaamsgewicht.

Afhankelijk van het lichaamsgewicht van het schaap, is de dosering van het diergeneesmiddel als volgt:

| Gewicht | Hoeveelheid in ml |
|---------|-------------------|
| 10 kg | 2 |
| 15 kg | 3 |
| 20 kg | 4 |
| 30 kg | 6 |
| 40 kg | 8 |
| 50 kg | 10 |
| 60 kg | 12 |

+ 2 ml voor elke volgende 10 kg.

Voor een juiste dosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald worden; de nauwkeurigheid van het doseerhulpmiddel dient te worden nagegaan.

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.

Schud de container grondig voor gebruik en gebruik onverdund diergeneesmiddel uit de oorspronkelijke container.

10. WACHTTIJD(EN)

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij oaien die melk voor humane consumptie produceren, inclusief tijdens de droogstand. Niet gebruiken binnen 1 jaar voorafgaand aan het eerste lammeren bij oaien die bestemd zijn voor de productie van melk voor humane consumptie.

11. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De volgende situaties dienen vermeden te worden, omdat deze de ontwikkeling van resistentie bevorderen en uiteindelijk kunnen leiden tot een behandeling die niet doeltreffend is:

- te frequent en herhaald gebruik van anthelmintica van eenzelfde groep gedurende een langere periode,
- onderdosering, door onderschatting van het lichaamsgewicht, onjuiste toediening van het diergeneesmiddel of een niet of onjuist gekalibreerd doseerapparaat (indien van toepassing).

Vermoedelijke klinische gevallen van resistentie tegen anthelmintica moeten nader onderzocht worden door middel van geschikte tests (bijv. Faecal Egg Count Reduction Test). Wanneer het resultaat van de

tests duidelijk wijst op resistentie tegen een bepaald anthelminticum, moet een anthelminticum van een andere groep met een ander werkingsmechanisme worden toegediend.

Resistentie tegen levamisol is gemeld bij *Teladorsagia*, *Cooperia* en *Trichostrongylus* soorten bij schapen in een aantal landen, waaronder landen in de EU. Er zijn meldingen van resistentie bij *Haemonchus* bij schapen buiten de EU. Resistentie tegen triclabendazol is gemeld bij *Fasciola* soorten bij kleine herkauwers in een aantal landen, waaronder landen in de EU. Daarom moet het gebruik van dit diergeneesmiddel zijn gebaseerd op lokale (regionale, boerderij) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van nematoden en trematoden en aanbevelingen over hoe verdere selectie voor resistentie tegen anthelmintica kan worden beperkt.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Bij gebruik niet eten, drinken of roken.

Spetters onmiddellijk van ogen en huid wassen. Alle blootgestelde kleding onmiddellijk uittrekken.

Handen en blootgestelde huid wassen voorafgaand aan maaltijden en na het werk.

Levamisol kan bij een zeer klein aantal mensen idiosyncratische reacties en ernstige bloedaandoeningen veroorzaken. Als symptomen zoals duizeligheid, misselijkheid, braken of buikklasten worden ervaren bij gebruik van het diergeneesmiddel, of kort daarna pijn in de mond/keel of koorts optreedt, moet onmiddellijk medisch advies worden gevraagd.

In verband met sensibilisatie en mogelijke overgevoelighedsreacties dient bij de toepassing direct huidcontact te worden vermeden. Draag daartoe handschoenen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Bij overdosering zijn geen andere bijwerkingen bekend dan die genoemd onder rubriek 4.6.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht en lactatie.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, moet het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

12. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 1 jaar.

13. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren beneden 25 °C.

**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**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. – URA

16. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik 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****Houder van de vergunning voor het in handel brengen:**

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472 Cuxhaven
Duitsland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Elanco France S.A.S.
26 rue de la Chapelle
68330 Huningue
Frankrijk

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

REG NL 7978

19. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

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

16 februari 2021

21. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten 0,8 en 2,2 liter

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

B. BIJSLUITER

(Alle informatie staat op het etiket/de buitenverpakking)