

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Levaveto 750 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine.

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Ein g Pulver enthält:

Wirkstoff(e):

Levamisolhydrochlorid	884 mg,
Entsprechend Levamisol	750 mg

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser.
Feines, weißes, homogenes Pulver.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Schwein

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Zur Behandlung von Infektionen durch *Ascaris suum* (L3, L4, L5 und adultes Stadium).

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Folgende Praktiken sollten vermieden werden, da diese zur Erhöhung der Resistenzentwicklung und letztendlich zur Unwirksamkeit der Behandlung führen können:

- Zu häufige und wiederholte Anwendung von Anthelminthika einer Substanzklasse über einen längeren Zeitraum.
- Unterdosierung, verursacht durch Unterschätzung des Körpergewichts, falsche Verabreichung des Tierarzneimittels oder durch eine mangelhafte Kalibrierung des Dosiersystems (falls vorhanden).

Idealerweise sollte jeder vermutete klinische Fall einer Resistenz gegen Anthelminthika mit geeigneten Tests weiter untersucht werden. Falls das (die) Testergebnis(se) deutlich auf eine Resistenz gegenüber einem

bestimmten Anthelminthikum hinweisen, sollte ein Anthelminthikum aus einer anderen Substanzklasse mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus verwendet werden.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Eine exakte Dosierung ist von wesentlicher Bedeutung, da die therapeutische Breite von Levamisol gering ist.

Aufgrund fehlender Daten sollte das Tierarzneimittel nicht bei Schweinen unter 10 Wochen angewendet werden.

Da das Tierarzneimittel über Galle und Nieren ausgeschieden wird, sollte es bei Tieren mit Leber- oder Nierenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Dieses Tierarzneimittel kann Haut und Augen reizen und ist gesundheitsschädlich, wenn es eingeatmet oder verschluckt wird. Es kann kutane Überempfindlichkeit verursachen.

Beim Umgang oder Mischen ist darauf zu achten, dass direkter Kontakt mit Haut und Augen sowie das Einatmen von Staub durch Tragen einer Schutzbrille, undurchlässiger Handschuhe und einer geeigneten Staubmaske (Einweghalbmaske gemäß der EU-Norm EN149 oder ein mehrfach einsetzbares Atemschutzgerät nach der EU-Norm EN140 mit einem Filter nach EN143) vermieden wird. Eventuelle Spritzer sofort mit Wasser abwaschen. Bei der Verwendung des Produktes nicht rauchen, essen oder trinken. Nach Gebrauch die Hände waschen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Levamisol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Nach Einatmen des Produkts frische Luft einatmen. Bei Atembeschwerden einen Arzt aufsuchen.

Versehentlich in die Augen gelangtes Präparat 15 Minuten lang mit reichlich Wasser ab- bzw. auswaschen.

Bei versehentlichem Verschlucken den Mund mit Wasser ausspülen, wenn die Person bei Bewusstsein ist. Ziehen Sie sofort einen Arzt zu Rate und zeigen Sie ihm die Packungsbeilage oder das Etikett.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

In der Literatur wird häufig über vorübergehendes Erbrechen und Speichelfluss nach oraler Verabreichung von Levamisol berichtet. In eigenen Studien wurde ein einzelner Fall von Erbrechen nach der Behandlung beobachtet.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)

- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Anwendung von Levaveto 750 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39–42, 10117 Berlin oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter der o.g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Trächtigkeit und Laktation:

Kann während der Trächtigkeit angewendet werden.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Laktation ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Nikotinerge Agonisten (wie Tetrahydropyrimidine) und Inhibitoren der Cholinesterasen (wie Organophosphate) erhöhen die nikotinerge Wirkung und dadurch die Toxizität von Levamisol. Die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Levamisol verstärkt. Aufgrund chemischer Unverträglichkeiten sollten Neomycin, Sulfonamide und Tetracycline nicht gleichzeitig mit diesem Tierarzneimittel angewendet werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zum Eingeben über das Trinkwasser.

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg Levamisol pro kg Körpergewicht entsprechend einer Dosis von 13,3 mg des Tierarzneimittels.

Das Tierarzneimittel ist zur einmaligen Anwendung in einer begrenzten Menge Trinkwasser bestimmt.

Um die Aufnahme des mediierten Trinkwassers zu gewährleisten, sollte den Tieren nachts kein Trinkwasser zur Verfügung gestellt werden. Auf diese Weise sollte die begrenzte Menge an mediiertem Trinkwasser innerhalb von 2 bis maximal 6 Stunden getrunken werden (durchschnittliche Zeit: 3 Stunden).

Die Verwendung von geeichten Waagen wird ausdrücklich empfohlen, um korrekte Dosierungen zu gewährleisten.

Die folgende Tabelle kann für die Zubereitung des medikierten Trinkwassers verwendet werden:

Menge des Tierarzneimittels	Menge des medikierten Trinkwassers	Gesamtkörpergewicht der zu behandelnden Schweine
10 g	20 L	750 kg
1 Päckchen zu 100 g	200 L	7500 kg
1 Beutel zu 1 kg	2000 L	75.000 kg

Diese Lösungen enthalten annähernd 375 mg/l Levamisol.

Bei der Verwendung von Dosiersystemen, die für eine weitere Verdünnung des Tierarzneimittels im Trinkwasser vorgesehen sind, können Lösungen bis zu 100 g pro Liter verwendet werden. Ab Konzentrationen von 10 g pro Liter und höheren Konzentrationen entsteht eine leicht trübe Lösung. Dies ist auf das Vorhandensein bestimmter Hilfsstoffe zurückzuführen und deutet in keiner Weise auf eine mangelhafte Lösung hin. Da es sich um kolloidale Partikel handelt (mikroskopisch kleine, feinverteilte, unlösliche Partikel), besteht zudem keine Gefahr für ein Verstopfen der Dosiersysteme und Rohrleitungen.

Nach der Verabreichung des medikierten Trinkwassers wird wieder normales Trinkwasser zur Verfügung gestellt.

- Um eine exakte Dosierung sicherzustellen, ist das Körpergewicht der Tiere so genau wie möglich zu bestimmen und die Genauigkeit des Dosiersystems (z. B. Dosierpumpe) zu überprüfen.
- Wenn die Tiere gemeinsam und nicht einzeln behandelt werden, müssen sie entsprechend ihrem Körpergewicht in Gruppen eingeteilt und dosiert werden, um eine Unter- oder Überdosierung zu vermeiden.
- Das arzneimittelhaltige Trinkwasser sollte frisch zubereitet werden. Es sollte nur die Menge an medikiertem Trinkwasser zubereitet werden, um den täglichen Bedarf zu decken.
- Während der Behandlung müssen alle Tiere uneingeschränkter Zugang zu einer ausreichenden Anzahl von Tränken mit medikiertem Trinkwasser haben.
- Die maximale Löslichkeit des Tierarzneimittels in weichem und hartem Wasser sowohl bei 4 °C als auch bei 20 °C beträgt 100 g/l.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:

Eine Überdosierung von Levamisol erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der in 4.6 genannten Nebenwirkungen (z. B. Speichelfluss und Erbrechen) und kann andere neurologische Symptome wie Tremor, Ataxie, häufiger Harn- und Kotabsatz, Depression und Kollaps verursachen.

Mögliche Anzeichen einer Intoxikation sind gekennzeichnet durch die Wirkungsweise von Levamisol als nikotinerger Agonist und bestehen aus neuromuskulärer und parasymphatischer Stimulation sowie zentraler

Depression. Ein Teil dieser Symptome kann mit Atropin oder Glycopyrrolat antagonisiert werden. Eine Sauerstoffgabe kann notwendig sein, um die Atmungsfunktion zu unterstützen.

Levamisol kann das Immunsystem stimulieren. Wiederholte Anwendungen können zu einer Sensibilisierung und schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, z. B. einem anaphylaktischen Schock.

In einer Zieltiertoleranzstudie, in welcher das Tierarzneimittel mit einer Dosis von 125 mg Levamisol/kg KG in einer Gruppe von 5 Schweinen einmalig verabreicht wurde, traten in den ersten Tagen nach der Behandlung leichte Verhaltensänderungen (weniger aktiv und aufmerksam), eine niedrigere Herzfrequenz, eine niedrigere Atemfrequenz und eine um 50 % verminderte Futteraufnahme auf. Diese Nebenwirkungen waren vorübergehend.

4.11 Wartezeit(en):

Essbare Gewebe: 21 Tage.

5. **Pharmakologische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthelminthika, Imidazothiazole
ATCvet Code: QP52AE01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Levamisol ist ein ionotroper, cholinerg Agonist, der selektiv eine Depolarisation an den Muskelzellen der Nematoden bewirkt und eine spastische Kontraktion erzeugt. Levamisol bindet an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren und erhöht stark die Permeabilität der postsynaptischen Membran für kleine Kationen wie Na^+ , K^+ und in geringerem Maße Ca^{2+} . Der Einstrom von Natriumionen verursacht eine Depolarisation der postsynaptischen Membran der Muskelzellen, was zu einem Aktionspotential und zu schnellen, anhaltenden Kontraktionen führt. Diese Depolarisation ist dosisabhängig. Die nikotinerge Rezeptoren bleiben durch Levamisol lange Zeit aktiviert, da sie im Gegensatz zu Acetylcholin nicht durch die Acetylcholinesterase inaktiviert werden. Die verlängerte Depolarisation führt zu einem Verlust der elektrischen Erregbarkeit der Ionenkanäle. Folglich können die Kanäle nicht mehr durch einen depolarisierenden Stimulus geöffnet werden. Somit führt Levamisol zu einer depolarisierenden neuromuskulären Blockade und zu einer spastischen Lähmung des Parasiten, welcher daraufhin durch die physiologische Darmperistaltik des Wirtes leicht ausgeschieden werden kann. Levamisol wirkt selektiv auf die nikotinerge Rezeptoren der Nematoden, die sich in ihrer Struktur von den Rezeptoren des Wirtes unterscheiden.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Levamisol wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Nach umfangreicher Metabolisierung in der Leber wird es meist innerhalb weniger Tage ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird über den Urin ausgeschieden. Ein wesentlicher Teil wird jedoch auch über die Galle eliminiert.

In einer pharmakokinetischen Studie, die mit dem Tierarzneimittel durchgeführt wurde, wurde nach Verabreichung einer therapeutischen Einzeldosis von 10 mg Levamisol/kg KG über das Trinkwasser an Schweine eine maximale Plasmakonzentration C_{max} von $1,32 \mu\text{g/ml} \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$ bei T_{max} von $2,57 \pm 1,87 \text{ h}$ erreicht. Die Verabreichung von Levamisol sollte innerhalb eines kurzen Zeitraumes erfolgen, sodass eine hohe Plasmakonzentration dieses cholinergen Agonisten erzielt wird. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit $t_{1/2el}$ betrug $8,69 \text{ h}$, was einer Eliminationskonstante k_{el} von $0,08 \text{ h}^{-1}$ entspricht.

In einer mit dem Tierarzneimittel durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie wurde nach Verabreichung eines Bolus in der therapeutischen Dosis von 10 mg Levamisol/kg KG ein Plasmakonzentrationswert C_{max} von $3,025 \pm 1,293 \mu\text{g/ml}$ bei einer T_{max} von $0,993 \pm 0,973 \text{ h}$ erreicht. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit $t_{1/2el1}$ betrug $0,005 \text{ h}$ und $t_{1/2el2}$ betrug $5,29 \text{ h}$, entsprechend einer Eliminationskonstante k_{el} von $42,111 \text{ h}^{-1}$. Die Mittelwerte aus dieser Studie ergaben nach oraler Verabreichung eine absolute Bioverfügbarkeit von $85,3 \pm 13,9 \%$.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 6 Monate.
Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: 24 Stunden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Für dieses Tierarzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahren.
Nach dem ersten Öffnen den Behälter fest verschlossen halten.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

Beutel zu 100 g: mehrschichtiger Beutel aus Polyester (äußere Schicht) – Polyethylen mit niedriger Dichte/ Aluminium/ Polyethylen mit niedriger Dichte – Polyethylen mit niedriger Dichte (innere Schicht).
Beutel zu 1000 g: mehrschichtiger Beutel aus Polyester (äußere Schicht) – Aluminium – Polyethylen mit niedriger Dichte (innere Schicht).

Beutel zu 100 g
Beutel zu 1000 g

Karton mit 10 Beuteln zu 100 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

V.M.D. n.v.
Hoge Mauw 900
2370 ARENDONK
BELGIEN

8. Zulassungsnummer:

402538.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

...

10. Stand der Information

...

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.