

BIJLAGE I

**LIJST VAN DE FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN, TOEDIENINGSWEGEN,
VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN VAN HET DIERGENEESMIDDEL IN
DE LIDSTATEN**

BIJLAGE I

Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Rapporterende lidstaat:

IERLAND

Cross Vetpharm Group Ltd (Bimeda)
Broomhill Road
Tallaght
Dublin 24
Ierland

Betrokken lidstaat:

BELGIË

Cross Vetpharm Group Ltd (Bimeda)
Broomhill Road
Tallaght
Dublin 24
Ierland

Presentatie:

<u>Lidstaat</u>	<u>Fantasiernaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Bestemd voor</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakking</u>	<u>Inhoud</u>	<u>Verpakkingsgrootte</u>
Ierland	Bovimectin Injection	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	50 ml	1 fles
Ierland	Bovimectin Injection	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	250 ml	1 fles
Ierland	Bovimectin Injection	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	500 ml	1 fles
België	Bovimec B	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	50 ml	1 fles
België	Bovimec B	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	250 ml	1 fles
België	Bovimec B	1 % g/v (10 mg/ml)	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie	Fles (polyethyleen)	500 ml	1 fles

BIJLAGE II

DOOR HET EMEA INGEDIENDE WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Uitgangspunt van de arbitrageprocedure was het door België naar voren gebrachte probleem dat er geen rechtstreekse correlatie bestaat tussen de plasmaconcentraties van met behulp van gistingstechnieken geproduceerde anthelmintica als macrocyclische lactonen (bijv. ivermectine) en de werkzaamheid van deze producten *in situ*. De aanvrager werd verzocht om gegevens ter onderbouwing van de correlatie van plasmaconcentraties met klinische werkzaamheid tegen in de indicaties van de SPC opgenomen parasieten.

Het CVMP bestudeerde het schriftelijke antwoord van de aanvrager, het gezamenlijke beoordelingsrapport van de rapporteur en co-rapporteur naar aanleiding van het antwoord van de aanvrager en de opmerkingen van de leden van het CVMP. Het nam tevens verwijzingen naar op dit gebied gepubliceerde literatuur in zijn overwegingen mee.

Gezien het feit dat

- de aanvraag ingediend is overeenkomstig de gangbare richtsnoeren (EMEA/CVMP/016/00 and VICH GL7);
- de bioequivalentie met het referentieproduct bewezen is;
- het klinisch effect van ivermectine gerelateerd is aan plasmafarmacokinetiek,

heeft het CVMP besloten dat een onderzoek voor bevestiging van de dosering ter onderbouwing van de klinische werkzaamheid niet noodzakelijk is.

Derhalve adviseert het CVMP de vergunning(en) voor het in de handel brengen te verlenen voor Bovimectin injection; de samenvatting van de productkenmerken is weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III

Samenvatting van de producteigenschappen

Samenvatting van de producteigenschappen

1. Benaming van het product:

Bovimec B

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de actieve bestanddelen en de excipiëntia:

Actieve bestanddelen:

Ivermectin Ph.Eur. 1.0 % m/v (10 mg/ml)

3. Farmaceutische vorm:

Oplossing voor injectie.

4. Farmacologische eigenschappen en in hoeverre de informatie nuttig is voor therapeutische doeleinden, farmacokinetische eigenschappen:

4.1. Farmacodynamische eigenschappen

Ivermectine behoort tot de klasse van de macrocyclische lactonen van de endectociden die een unieke werking hebben. Samenstellingen uit deze klasse binden selectief en met een hoge affiniteit aan chloride ionkanalen die afgesloten worden door de neurotransmitter glutaminezuur en die voorkomen in zenuw- en spiercellen van ongewervelde dieren. Dit leidt tot een verhoging van de permeabiliteit van de celmembraan voor chloride ionen en hyperpolarisatie van de zenuw- of spiercel, met verlamming en dood van de parasiet tot gevolg. Samenstellingen uit deze klasse kunnen ook reageren met andere chloride kanalen, zoals deze afgesloten door de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

De veiligheidsmarge voor samenstellingen uit deze klasse is toe te schrijven aan het feit dat zoogdieren deze chloride-kanalen, afgesloten door glutaminezuur niet hebben, aan de lage affiniteit van macrocyclische lactonen voor andere chloride kanalen bij zoogdieren, en aan hun onvermogen om de bloed-hersenbarriere te passeren.

ATCvet code: QP54AA01

4.2. Farmacokinetische eigenschappen

Maximale plasma concentratie

Met een dosering van 0.2 mg ivermectin per kg lichaamsgewicht wordt een maximale plasma concentratie (C_{max}) van 30.43 ng/ml bereikt bij een T_{max} van 131 uur; de gemiddelde plasma-halfwaardetijd is dan 142.39 uur. Ook blijkt dat ivermectine voornamelijk in het plasma wordt getransporteerd (80%). Deze verdeling tussen plasma en bloedcellen blijft relatief constant.

Slechts 1-2% wordt in de urine uitgescheiden; de rest wordt via de feces uitgescheiden, waarvan ongeveer 60% onveranderd en de rest als metabolieten of degradatieproducten. De voornaamste metaboliet bij rundvee is 24-hydroxymethyl- H_2B_{1a} en zijn esters. Nagenoeg alle metabolieten van Ivermectine zijn meer polair dan de moedermolecule en geen enkele minor metaboliet neemt meer dan 4% van het totaal aantal metabolieten voor zijn rekening.

5. Klinische eigenschappen:

5.0 Diersoorten waarvoor het geneesmiddel bestemd is:

Rundvee

Bovimec B voor runderen kan gegeven worden aan dieren van elke leeftijd, jonge kalveren inbegrepen.

5.1 Therapeutische indicaties:

Bovimec B is geïndiceerd voor de behandeling en controle van de volgende parasieten bij rundvee:

Gastro-intestinale rondwormen:

Ostertagia spp. (inclusief geïnhibeerde *O. ostertagi*) (volwassen stadia en larven van het vierde stadium)

Haemonchus placei (volwassen stadia en larven van het vierde stadium)

Trichostrongylus spp. (volwassen stadia en larven van het vierde stadium)

Cooperia spp. (volwassen stadia en larven van het vierde stadium)

Nematodirus spp. (volwassen)

Longwormen:

Dictyocaulus viviparus (volwassen stadia en larven van het vierde stadium)

Runderhorzels (parasitaire stadia):

Hypoderma spp.

H. lineatum.

Schurftmijten:

Psoroptes bovis

Sarcoptes scabiei var. *bovis*.

Bloedzuigende luizen:

Linognathus vituli

Haematopinus eurysternus

Persisterende activiteit:

Behandeling aan de vooropgestelde dosering controleert herinfectie met *Haemonchus placei* en *Cooperia* spp. tot 14 dagen na behandeling, *Ostertagia ostertagi* en *Oesophagostomum radiatum* tot 21 dagen na de behandeling en *Dictyocaulus viviparus* tot 28 dagen na de behandeling.

Om een optimaal effect van de persisterende activiteit van Bovimec B bij grazende dieren te bekomen, wordt aanbevolen kalveren in hun eerste weideseizoen te behandelen op 3, 8 en 13 weken na het buitengaan. Dit kan een parasitaire gastro-enteritis of longwormziekte gedurende het weideseizoen voorkomen, op voorwaarde dat de kalveren gedurende het hele weideseizoen op dezelfde wei blijven, dat alle kalveren behandeld werden en dat er geen onbehandelde dieren aan de kudde werden toegevoegd. Behandelde kalveren dienen steeds opgevolgd te worden volgens goede landbouwpraktijken.

5.2 Contra-indicaties:

Gekende overgevoeligheid tegenover het actieve bestanddeel. Dit product mag niet intraveneus of intramusculair toegediend worden. Bovimec B is speciaal geformuleerd voor gebruik in rundvee.

Avermectines kunnen slecht verdragen worden bij alle niet-doeldieren (gevallen met fatale afloop werden gerapporteerd bij honden, voornamelijk bij collies en Engelse herders, bij verwante rassen en kruisingen ervan en ook bij land- en zeeschildpadden). Niet gebruiken bij katten en honden.

Niet gebruiken bij melkvee, tijdens de lactatie of droogstand, wanneer de melk bestemd is voor humane consumptie. Niet gebruiken bij drachtige vaarzen binnen de 60 dagen voor het kalven.

5.3 Ongewenste effecten:

Na subcutane toediening werd een voorbijgaand ongemak en zwelling van de weke delen vastgesteld bij sommige runderen. Deze reacties verdwenen zonder verdere behandeling binnen 28 dagen.

5.4 Bijzondere voorzorgen bij gebruik:

Het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepalen alvorens de dosis te berekenen.

Om secundaire effecten ten gevolge van het afsterven van Hypoderma larven ter hoogte van de slokdarm of het ruggenmerg te vermijden, verdient het aanbeveling het product toe te dienen op het einde van de activiteit van de runderhorzels en vooraleer de larven hun rustplaatsen bereiken. Raadpleeg uw dierenarts voor het correcte tijdstip van toedienen.

5.5 Gebruik tijdens dracht en lactatie:

Bovimec B kan toegediend worden aan koeien op eender welk tijdstip van de dracht of lactatie op voorwaarde dat de melk niet bestemd is voor humaan gebruik. Niet gebruiken bij melkvee, tijdens de lactatie of droogstand, wanneer de melk bestemd is voor humane consumptie. Niet gebruiken bij drachtige vaarzen binnen de 60 dagen voor het kalven.

Zie ook punt 5.10.

5.6 Interacties:

Bovimec B gelijktijdig gebruikt met clostridium-vaccins zal geen nevenwerkingen veroorzaken, wanneer op afzonderlijke plaatsen geïnjecteerd wordt.

5.7 Posologie en wijze van toediening

Een ml bevat 10 mg ivermectine, wat voldoende is voor de behandeling van 50 kg lichaamsgewicht van rundvee. De injectie mag gebeuren met behulp van een standaard automatische, een single-dose of een hypodermische spuit. Gebruik van een 17 gauge x ½ inch naald is aangewezen. Het inspuiten van natte of vuile dieren is niet aan te raden. Wanneer een single-dose hypodermische naald gebruikt wordt, een aparte steriele naald gebruiken om Bovimec B uit de flacon te halen.

Bovimec B mag alleen subcutaan toegediend worden aan de voorgestelde dosering van 200 µg ivermectine per kg lichaamsgewicht onder de losse huid, voor of achter de

schouder bij rundvee. Dit komt overeen met 1 ml per 50 kg lichaamsgewicht. Het volume per injectieplaats mag niet meer bedragen dan 10 ml.

5.8 Overdosering:

Enkelvoudige doseringen van 4.0 mg ivermectine per kg (20 x de gebruiksdosering) resulteren in ataxie en depressie.

5.9 Speciale waarschuwingen per diersoort:

De eerder vermelde details zijn van toepassing. Zie ook punten 5.2, 5.3 en 5.5.

5.10 Wachttijd:

Vlees: 42 dagen

Niet gebruiken bij melkkoeien tijdens de lactatie of de droogstand, wanneer de melk bestemd is voor humaan gebruik. Niet gebruiken bij drachtige vaarzen binnen de 60 dagen voor het kalven.

5.11 Speciale veiligheidsmaatregelen voor de gebruiker:

Wees voorzichtig om zelf-toediening te vermijden: het product kan een lokale irritatie en/of pijn op de injectieplaats veroorzaken. Niet eten of roken tijdens gebruik van het product. Handen wassen na gebruik.

6. Farmaceutische gegevens:

6.1 Onverenigbaarheden:

Geen bekend.

6.2 Houdbaarheidstermijn:

2 jaar.

Na aanprikken het product binnen de 28 dagen gebruiken.

6.3 Bijzondere maatregelen bij bewaring:

Geen.

6.4 Verpakkingen:

Multidosis flacons van 50 ml, 250 ml en 500 ml afgesloten met bromobutyl rubberstoppers en aluminium kapjes, die een heldere en kleurloze steriele oplossing bevatten.

6.5 Registratiehouder.:

Bimeda,
(een afdeling van Cross Vetpharm Group Limited)
Broomhill Road, Tallaght,

Dublin 24,
Ierland.

6.6 Speciale veiligheidsmaatregelen voor de gebruiker:

Ongebruikte diergeneeskundige producten of materiaal afgeleid van het product dienen volgens de lokale richtlijnen verwijderd te worden. Het product mag niet in waterlopen terechtkomen wegens gevaar voor vissen en andere organismen in het water.

7. Algemene Informatie:

Wettelijk regime: Voorschriftplichtig.

Registratienummer: