

ANHANG I

VERZEICHNIS DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN, DER ART DER ANWENDUNG, DER ART DER VERPACKUNG UND DER PACKUNGSGRÖSSEN DES TIERARZNEIMITTELS IN DEN MITGLIEDSTAATEN

ANHANG I

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Name und Anschrift):

Referenzmitgliedstaat:

IRLAND

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

Betroffener Mitgliedstaat:

BELGIEN

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

Präsentationen:

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Zieltier- art(en)</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Inhalt</u>	<u>Packungs- größe</u>
Irland	Bovimectin Injektions- lösung	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	50 ml	1 Flasche
Irland	Bovimectin Injektions- lösung	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	250 ml	1 Flasche
Irland	Bovimectin Injektions- lösung	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	500 ml	1 Flasche
Belgien	Bovimec B	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	50 ml	1 Flasche
Belgien	Bovimec B	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	250 ml	1 Flasche
Belgien	Bovimec B	1 % w/v (10 mg/ml)	Injektionslösung	Rind	Subkutane Injektion	Flasche (Polyethylen)	500 ml	1 Flasche

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Grundlage für das Schiedsverfahren waren die von Belgien geäußerten Bedenken, dass die Plasmakonzentrationen von Anthelminthika, die mit Hilfe von Fermentierungstechniken wie den makrozyklischen Laktonen (z. B. Ivermectin) produziert wurden, keinen direkten Zusammenhang mit der Wirksamkeit dieser Produkte *in situ* haben. Der Antragsteller wurde gebeten, den Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und der klinischen Wirksamkeit gegen die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten Parasiten zu erbringen.

Der CVMP prüfte die schriftliche Antwort des Antragstellers, den gemeinsamen Bewertungsbericht des Berichterstatters und des Mitberichterstatters über die Antwort des Antragstellers sowie die Bemerkungen der Mitglieder des CVMP einschließlich der Verweise auf veröffentlichte Literatur auf diesem Gebiet.

Unter Berücksichtigung folgender Elemente:

- der Antrag wurde gemäß der bestehenden Leitlinien eingereicht ((EMEA/CVMP/016/00 und VICH GL7);
- die Bioäquivalenz zum Referenzprodukt wurde nachgewiesen;
- die klinische Wirksamkeit von Ivermectin steht im Zusammenhang mit der Plasma-Pharmakokinetik;

kommt der CVMP überein, dass keine Studie zur Bestätigung der Dosis erforderlich ist, um die klinische Wirksamkeit nachzuweisen.

Deshalb hat der CVMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Bovimectin Injektionslösung empfohlen. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist in Anhang III enthalten.

ANHANG III
Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. Bezeichnung des Arzneimittels:

Bovimectin 1% Injektionslösung

2. Arzneilich wirksame Bestandteile und solche Bestandteile, deren Kenntnis für die sichere Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist, nach Art und Menge:

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

Ivermectin Ph.Eur 1,0 % w/v (10 mg/ml)

3. Art des Arzneimittels (Darreichungsform und Kurzangabe der Anwendung):

Lösung zur Injektion.

4. Pharmakologische Eigenschaften und, soweit für die therapeutische Verwendung zweckdienlich, Angaben zur Pharmakokinetik:

4.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Ivermectin gehört zur Gruppe der Avermectine. Ivermectin ist innerhalb der Gruppe der Endektozide ein Vertreter der makrozyklischen Laktone, welche eine einzigartige Wirkungsweise besitzen. Substanzen dieser Gruppe binden selektiv und mit hoher Affinität an mit Glutamat-bestückte Chloridionen-Kanäle, die bei Nerven- und Muskelzellen von Wirbellosen vorkommen. Dadurch wird die Permeabilität der Zellmembran für Chloridionen erhöht mit nachfolgender Hyperpolarisation der Nerven- oder Muskelzelle, welches zur Paralyse und zum Tod des Parasiten führt. Stoffe dieser Gruppe können sich auch an Chloridionenkanäle binden, die mit anderen Liganden wie z.B. dem Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA) bestückt sind.

Die Stoffgruppe besitzt eine große Sicherheitsbreite bei Säugetieren, da Säugetierzellen keine Glutamat-bestückte Chloridionenkanäle besitzen, die makrozyklischen Laktone eine geringe Affinität für andere Chloridionenkanäle mit Ligandenbindung aufweisen und die Blut-Hirn-Schranke nicht gut passieren können.

ATCvet code: QP54AA01

4.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei einer Dosierung von 0,2 mg Ivermectin pro kg Körpergewicht wird die durchschnittliche C_{max} von 30,43ng/ml nach durchschnittlich 131 Stunden (T_{max}) erreicht, die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit liegt bei 142,39 Stunden.

Bekanntlich befinden sich 80 % des im Körper aufgenommenen Ivermectins im Blutplasma. Diese Verteilung zwischen Blutplasma und Blutzellen bleibt relativ konstant.

Nur ca. 1 – 2 % des Ivermectins wird über den Harn ausgeschieden, der Rest wird über die Faeces eliminiert, ca. 60 % davon in unveränderter Form. Der restliche Anteil wird als Stoffwechsel- bzw. Abbauprodukt ausgeschieden. Der Hauptmetabolit beim Rind ist das 24-Hydroxymethyl H2B1a und seine Fettsäureester. Fast alle Metaboliten des Ivermectins sind stärker polar als die Muttersubstanz und keiner der Metaboliten hat einen Anteil von über 4% am Gesamtanteil aller Metaboliten.

5. **Klinische Angaben:**

5.0 **Zieltierart:**

Rind (Mastrinder und nicht-laktierende Rinder)

Bovimectin 1% Injektionslösung kann bei Mastrindern und nicht-laktierenden Rindern aller Altersklassen einschließlich Kälbern angewendet werden.

5.1 **Anwendungsgebiete:**

Bovimectin 1% Injektionslösung ist zur wirksamen Behandlung und Bekämpfung des Befalls mit den nachfolgend aufgeführten schädlichen Parasiten des Rindes indiziert:

Magen-Darm-Nematoden:

Ostertagia spp. (einschließlich gehemmte *O. ostertagi*) (adulte und 4. Larvenstadien)

Haemonchus placei (adulte und 4. Larvenstadien)

Trichostrongylus spp. (adulte und 4. Larvenstadien)

Cooperia spp. (adulte und 4. Larvenstadien)

Nematodirus spp. (adulte Stadien)

Lungenwürmer:

Dictyocaulus viviparus (adulte und 4. Larvenstadien)

Dasselfliegen (parasitische Stadien):

Hypoderma spp.

Räudemilben:

Psoroptes bovis

Sarcoptes scabiei var. *bovis*

Saugläuse:

Linognathus vituli

Haematopinus eurysternus

Langzeitwirkung

Eine Behandlung mit der empfohlenen Dosierung verhindert eine Reinfektion der Rinder mit *Haemonchus placei* und *Cooperia* spp bis zu 14 Tage nach erfolgter Behandlung, mit *Ostertagia ostertagi* bis zu 21 Tage nach erfolgter Behandlung und mit *Dictyocaulus viviparus* bis zu 28 Tage nach erfolgter Behandlung, wenn die Rinder mit infektiösen Nematodenlarven kontaminierte Flächen beweiden.

Um die Langzeitwirkung von Bovimectin 1% Injektionslösung bei weidenden Rindern optimal auszunutzen, sollten Kälber während der ersten Weidesaison 3, 8 und 13 Wochen nach Weideauftrieb behandelt werden. Dies schützt die Tiere vor parasitär bedingter Gastroenteritis und Lungenwurmerkrankung während der Weideperiode, sofern alle Tiere gleichzeitig behandelt werden, und keine unbehandelten Tiere mit aufgetrieben werden.

Behandelte Kälber sollten gemäß der erforderlichen Sorgfalt in der Tierhaltung grundsätzlich überwacht werden.

5.2 Gegenanzeigen:

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Nicht intramuskulär oder intravenös anwenden.

Bovimectin 1% Injektionslösung für Rinder wurde speziell zur Anwendung bei dieser Tierart formuliert. Avermectine werden möglicherweise von anderen Tierarten schlecht vertragen (von Unverträglichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang wurde bei Hunden berichtet, insbesondere bei Collies, Old English Sheepdogs und verwandten Rassen oder Kreuzungen, ebenso bei Schildkröten).

Nicht bei Hunden und Katzen anwenden.

Nicht bei laktierenden Rindern während der Laktationsperiode oder in der Trockenstehzeit anwenden, sofern die Milch zur Lebensmittelgewinnung bestimmt ist. Nicht bei tragenden Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem errechneten Abkalbetermin anwenden.

5.3 Nebenwirkungen:

Gelegentlich werden nach subkutaner Injektion vorübergehendes Unwohlsein und selten Weichteilschwellungen an der Injektionsstelle beobachtet. Diese Reaktionen verschwinden ohne Behandlung innerhalb von 28 Tagen.

5.4 Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung:

Vor der Dosisberechnung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Im Rahmen der Dasselbekämpfung ist es ratsam, die Behandlung am Ende der Aktivität der Dasselfliegen anzuwenden und bevor die Dassellarven ihre Ruheplätze erreichen. Damit können Sekundärreaktion infolge Absterbens von Hypoderma-Larven im Oesophagus oder im Wirbelkanal vermieden werden. Fragen Sie Ihren Tierarzt bezüglich des optimalen Behandlungszeitpunktes.

5.5 Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation:

Bovimectin 1% Injektionslösung kann bei weiblichen Mastrindern zu jeder Zeit der Trächtigkeit oder Laktation angewandt werden, sofern die Milch dieser Tiere nicht zum menschlichen Verzehr bestimmt ist.

Nicht bei laktierenden Rindern während der Laktationsperiode oder in der Trockenstehzeit anwenden, sofern die Milch zur Lebensmittelgewinnung bestimmt ist. Nicht bei tragenden Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem errechneten Abkalbetermin anwenden.

Bitte Punkt 5.10 beachten.

5.6 Wechselwirkungen mit Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Bovimectin 1% Injektionslösung kann ohne Auftreten unerwünschter Wirkungen zeitgleich mit MKS-Impfstoff oder Clostridienimpfstoff, jedoch an getrennten Injektionsstellen angewendet werden.

5.7 Dosierung und Art der Anwendung:

Ein ml enthält 10 mg Ivermectin, ausreichend zur Behandlung eines Rindes mit 50 kg Körpergewicht. Für die Injektion kann jede Standard-Automatikspritze oder Einmalspritze verwendet werden. Es wird die Verwendung einer 2,0 x 15 mm Kanüle empfohlen. Die Injektion ist bei schmutzigen oder nassen Tieren nicht zu empfehlen. Bei der Verabreichung von Einzeldosen per Einmalspritze, sollte die Entnahme von Bovimectin 1% Injektionslösung aus der Flasche mittels steriler Kanüle erfolgen.

Bovimectin 1% Injektionslösung sollte nur subkutan in der empfohlenen Dosierung von 200 µg Ivermectin pro kg Körpergewicht unter die lockere Haut vor oder hinter der Schulter appliziert werden. Dies entspricht 1 ml pro 50 kg Körpergewicht. Das applizierte Volumen pro Injektionsstelle sollte 10 ml nicht überschreiten.

5.8 Überdosierung:

Nach Einmalgaben von 4,0 mg Ivermectin s.c. pro kg Körpergewicht (entspricht dem 20-fachen der empfohlenen Dosierung) kam es zu Ataxie und Benommenheit.

5.9 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Es gelten die oben gemachten Angaben. Siehe auch Punkte 5.2, 5.3 und 5.5.

5.10 Wartezeiten:

Fleisch: 42 Tage

Nicht bei laktierenden Rindern während der Laktationsperiode oder in der Trockenstehzeit anwenden, sofern die Milch zur Lebensmittelgewinnung bestimmt ist. Nicht bei tragenden Färsen innerhalb von 60 Tagen vor dem errechneten Abkalbetermin anwenden.

5.11 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Vorsicht, Selbst-Injektion vermeiden: Das Produkt kann lokale Reizerscheinungen und/oder Schmerzen an der Injektionsstelle verursachen.

Während der Anwendung des Produkts nicht rauchen oder essen.

Nach Anwendung Hände waschen.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Unverträglichkeiten:

Keine bekannt.

6.2 Dauer der Haltbarkeit:

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage.

6.3 Besondere Anforderungen an die Aufbewahrung:

Keine.

6.4 Art und Inhalt der Behältnisse:

50 ml, 250 ml und 500 ml High Density Polyethylenflaschen zur Mehrfachentnahme mit einer klaren, farblosen, sterilen Lösung, verschlossen mit Bromobutyl-Gummistopfen und einfachen Aluminiumbördelkappen.

6.5 Name oder Firma und Anschrift oder Firmensitz des Zulassungsinhabers für das Inverkehrbringen des Produktes:

Vertrieb in Deutschland:

Bimeda (Cross Vetpharm Group Ltd)

Broomhill Road,

Tallaght,

Dublin 24,

Irland.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln oder Abfällen, sofern erforderlich:

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen. Das Arzneimittel darf nicht in Oberflächengewässer gelangen, da es für Fische oder andere im Wasser lebende Organismen schädlich sein kann.

7. Weitere Informationen:

Zul-Nr.:

Stand der letzten Überarbeitung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

Zulassungsdatum