

BD/2020/REG NL 10333/zaak 785944

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Dopharma Research B.V. te Raamsdonksveer d.d. 20 januari 2020 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **PHENOXYPEN WSP**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10333**;

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 **PHENOXYPEN WSP**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10333**, zoals aangevraagd d.d. 20 januari 2020, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **PHENOXYPEN WSP, REG NL 10333** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **PHENOXYPEN WSP, REG NL 10333** 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/2020/REG NL 10333/zaak 785944

- 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, 04 juni 2020

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PHENOXYPEN WSP, 325 mg/g poeder voor orale oplossing voor kippen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Fenoxymethylpenicilline	293 mg
overeenkomend met fenoxymethylpenicilline kalium	325 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale oplossing.
Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoort(en)**

Kip.

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

Preventie van mortaliteit op groepsniveau door necrotische enteritis in kippen veroorzaakt door *Clostridium perfringens* gevoelig voor fenoxymethylpenicilline.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De toediening van het diergeneesmiddel kan leiden tot een verhoogde opname van het gemedicineerde drinkwater.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruikSpeciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit kippen welke reeds gestorven zijn op het betreffende bedrijf geïsoleerde bacteriën.

Het diergeneesmiddel moet niet gezien worden als een alternatief voor gebrek aan hygiëne en goed management in de kippenstal.

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

Fenoxymethylpenicilline kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken na injectie, inademing, opname door de mond of door huid- of oogcontact.

Overgevoeligheid voor fenoxymethylpenicilline kan leiden tot kruisovergevoeligheid voor andere penicillines en cefalosporinen en omgekeerd. Allergische reacties veroorzaakt door deze stoffen kunnen soms ernstig zijn. In geval van accidentele inname of ernstige symptomen van overgevoeligheid door blootstelling zoals huiduitslag, zwelling van het gezicht, lippen of ogen of moeilijkheden met de ademhaling, dient u onmiddellijk medisch advies in te winnen en de bijsluiter aan de arts te tonen.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor penicillines of cefalosporinen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Indien u overgevoeligheidsreacties vertoont na contact met dit diergeneesmiddel, moet u verder contact met dit diergeneesmiddel (en middelen die andere penicillines of cefalosporinen bevatten) vermijden.

Wees voorzichtig met dit diergeneesmiddel om blootstelling te vermijden, neem daartoe alle aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht. Draag beschermende kleding, ondoordringbare handschoenen en een wegwerp stofmasker conform de Europese Standaard EN 149 of een niet-wegwerp stofmasker conform de Europese Standaard EN 140 met een filter conform EN 143 tijdens het mengen en het gebruik van het diergeneesmiddel. Was de handen onmiddellijk na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Hoewel er geen bijwerkingen werden gezien na het gebruik van het diergeneesmiddel, kunnen penicillines braken en diarree veroorzaken en kunnen deze de bacteriële flora van de darm wijzigen door selectie van resistente bacteriën.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Uit studies met laboratoriumdieren en mensen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op effecten op voortplantingsfuncties of op foetale ontwikkeling.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet combineren met bacteriostatische middelen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

13,5 – 20 mg fenoxymethylpenicilline per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met 46 – 68 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 5 dagen.

Toedieningswijze: oraal gebruik, los op in drinkwater en gebruik binnen 12 uur.

De maximale oplosbaarheid is 250 g diergeneesmiddel per liter drinkwater.

Met behulp van onderstaande formule kan de hoeveelheid diergeneesmiddel (in gram) nodig per 1000 liter water berekend worden:

$$\frac{\text{mg diergeneesmiddel/ kg LG/dag} \times \text{gemiddeld LG per dier (kg)} \times \text{aantal dieren}}{\text{totale wateropname van het te behandelen hok (liter) op de vorige dag}}$$

$$= \text{mg diergeneesmiddel/l} = \text{g diergeneesmiddel/1000 l water}$$

Bij het afwegen van de juiste hoeveelheid diergeneesmiddel wordt het gebruik van gekalibreerde weegapparatuur aanbevolen.

Rekening houdend met het feit dat zieke dieren minder drinken, wordt aanbevolen om de therapie te starten met de hoogste dosering om de mogelijk verminderde drinkwateropname te compenseren.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Er mag geen andere bron van drinkwater beschikbaar zijn gedurende de medicatieperiode.

Bij een veranderde drinkwateropname bij pluimvee dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd.

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

Fenoxymethylpenicilline heeft een hoge therapeutische index. Na toediening van gemedicineerd drinkwater in een 2- en 5-voudige overdosering gedurende 2 maal de geadviseerde behandelingsduur werden geen bijwerkingen vastgesteld. Bij sommige dieren leidde de toediening van 5 maal de geadviseerde dosering gedurende 2 maal de geadviseerde behandelingsduur tot een toename van de waterconsumptie, een vermindering van de voederopname en waterige mest.

4.11 Wachtijd(en)

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: nul dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Beta-lactam antibiotica, penicillines

ATCvet-code: QJ01CE02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Fenoxymethylpenicilline is een smalspectrum penicilline werkzaam tegen voornamelijk grampositieve bacteriën.

Fenoxymethylpenicilline heeft, zoals alle penicillines, vooral bij delende bacteriën een bactericide werking. Het gaat een irreversibele binding aan met 'penicillin-binding-proteïns (PBPs)', enzymen die de kruislingse koppeling van peptidoglycaan ketens verzorgen bij de synthese van de bacteriële celwand. Abnormale celgroei en cellysis zijn het gevolg.

Fenoxymethylpenicilline is een zuurvast derivaat van benzylpenicilline en heeft een zeer vergelijkbaar werkingsspectrum. De ontwikkeling van resistentie berust voornamelijk op de vorming van beta-lactamase, een enzym dat de beta-lactam ring openbreekt waardoor de werking van antibiotica verloren gaat. Tussen fenoxymethylpenicilline en andere beta-lactam antibiotica bestaat kruisresistentie.

Minimum Inhiberende Concentraties (MICs) van fenoxymethylpenicilline werden bepaald voor *Clostridium perfringens* geïsoleerd uit klinische gevallen van necrotische enteritis bij kippen gedurende 1998 en 1999. De MIC voor *C. perfringens* geïsoleerd uit faeces, lever en caecum monsters was $< 0,01 - 0,05 \mu\text{g/ml}$.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het grote voordeel van fenoxymethylpenicilline in vergelijking met penicilline G is dat het stabiel is in zuur milieu en daardoor beter geabsorbeerd wordt in het maagdarmkanaal. Na orale toepassing ontsnapt fenoxymethylpenicilline grotendeels aan de afbraak door maagsappen aangezien het stabiel is bij lage pH.

Fenoxymethylpenicilline verdeelt zich goed over de meeste weefsels, waarbij hoge concentraties worden bereikt in nieren en lever. Fenoxymethylpenicilline wordt gedeeltelijk afgebroken in het maag-darmkanaal. Een klein deel van de opgenomen hoeveelheid wordt in het lichaam gemetaboliseerd. Fenoxymethylpenicilline wordt grotendeels onveranderd met de urine en faeces uitgescheiden.

Na eenmalige orale toediening van het diergeneesmiddel bij pluimvee in een dosis van 15 mg fenoxymethylpenicilline K/kg lichaamsgewicht met de kropsonde worden maximale plasmaconcentraties van $0,40 \pm 0,15 \text{ mg/l}$ bereikt binnen $1,7 \pm 1,0$ uur na toediening. Fenoxymethylpenicilline wordt goed geabsorbeerd en heeft een absolute biologische beschikbaarheid van 69%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

Contact van penicilline-oplossingen met metaal en het gebruik van metalen drinkwatersystemen kunnen de stabiliteit van penicilline negatief beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van zulke systemen afgeraden en dienen deze niet gebruikt te worden om oplossingen in te bewaren.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking:

Securitainer: 3 jaar.

Combi-tin: 3 jaar.

Emmer: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.
Houdbaarheid na reconstitutie in het drinkwater volgens instructies: 12 uur.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.
Beschermen tegen bevrozing.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

- Securitainer: cilindervormige witte PP container afgesloten met een wit HDPE/LDPE deksel met duim-lipje voor opening. Er zijn 2 verschillende maten containers (650 ml, 1875 ml) met een inhoud van respectievelijk 250 g en 1000 g diergeneesmiddel.
- Combi-tin: rechthoekige container bestaande uit drie lagen, kartonnen basis met een inleg van aluminiumfolie en etiket op de buitenkant. Dit type container bevat 1 kg diergeneesmiddel.
- Emmer: witte PP emmer, afgesloten met een PP deksel. De emmer bevat 1, 2,5 of 5 kg diergeneesmiddel.

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

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Tel. 0162 582000
Fax. 0162 582002
research@dopharma.com

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

REG NL 10333

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 15 maart 2006

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04 juni 2020

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD –
GECOMBINEERDE ETIKET EN BIJSLUITER****Securitainer, Combi-tin, Emmer****1. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte, indien verschillend**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer

2. Benaming van het diergeneesmiddel

PHENOXYPEN WSP, 325 mg/g poeder voor orale oplossing voor kippen.

3. Gehalte aan werkza(a)m(e) en overige bestandd(e)l(en)

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Fenoxymethylpenicilline 293 mg
overeenkomend met fenoxymethylpenicilline kalium 325 mg

Wit tot gebroken wit poeder.

4. Farmaceutische vorm

Poeder voor orale oplossing.

5. Verpakkingsgrootte

250 gram, 1 kg, 2,5 kg of 5 kg.

6. Indicatie(s)

Preventie van mortaliteit op groepsniveau door necrotische enteritis in kippen veroorzaakt door *Clostridium perfringens* gevoelig voor fenoxymethylpenicilline.

7. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel.

8. Bijwerkingen

Hoewel er geen bijwerkingen werden gezien na het gebruik van het diergeneesmiddel, kunnen penicillines braken en diarree veroorzaken en kunnen deze de bacteriële flora van de darm wijzigen door selectie van resistente bacteriën.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet op dit etiket worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

9. Doeldiersoort(en)

Kip.

10. Dosering voor elke doeldiersoort, toedieningsweg(en) en wijze van gebruik

13,5 - 20 mg fenoxymethylpenicilline per kg lichaamsgewicht per dag, overeenkomend met 46 - 68 mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag, gedurende 5 dagen.

Dit diergeneesmiddel moet toegediend worden aan kippen na oplossing in het drinkwater.

Met behulp van onderstaande formule kan de hoeveelheid diergeneesmiddel (in gram) nodig per 1000 liter water berekend worden:

$$\frac{\text{mg diergeneesmiddel / kg LG / dag} \times \text{gemiddeld LG per dier (kg)} \times \text{aantal dieren}}{\text{totale wateropname van het te behandelen hok (liter) op de vorige dag}}$$

$$= \text{mg diergeneesmiddel/l} = \text{g diergeneesmiddel/1000 l water}$$

Bij het afwegen van de juiste hoeveelheid diergeneesmiddel wordt het gebruik van gekalibreerde weegapparatuur aanbevolen.

11. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Rekening houdend met het feit dat zieke dieren minder drinken, wordt aanbevolen om de therapie te starten met de hoogste dosering om de mogelijk verminderde drinkwateropname te compenseren. Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden.

De maximale oplosbaarheid is 250 g diergeneesmiddel per liter drinkwater.

Er mag geen andere bron van drinkwater beschikbaar zijn gedurende de medicatieperiode.

Bij een veranderde drinkwateropname bij pluimvee dient de concentratie zodanig aangepast te worden dat de aanbevolen dosering wordt gerealiseerd.

Niet meer gemedicineerd drinkwater aanmaken dan er dagelijks nodig is.

Het gemedicineerde drinkwater moet elke 12 uur verversd worden.

12. Wachtijd(en)

Wachtijd(en):

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: nul dagen

13. Bijzondere bewaarvoorschriften

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Beschermen tegen bevroering.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na "EXP".

14. Speciale waarschuwing(en)Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

De toediening van het diergeneesmiddel kan leiden tot een verhoogde opname van het gemedicineerde drinkwater.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit kippen welke reeds gestorven zijn op het betreffende bedrijf geïsoleerde bacteriën.

Het diergeneesmiddel moet niet gezien worden als een alternatief voor gebrek aan hygiëne en goed management in de kippenstal.

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

Fenoxymethylpenicilline kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken na injectie, inademing, opname door de mond of door huid- of oogcontact.

Overgevoeligheid voor fenoxymethylpenicilline kan leiden tot kruisovergevoeligheid voor andere penicillines en cefalosporinen en omgekeerd. Allergische reacties veroorzaakt door deze stoffen kunnen soms ernstig zijn. In geval van accidentele inname of ernstige symptomen van overgevoeligheid door blootstelling zoals huiduitslag, zwelling van het gezicht, lippen of ogen of moeilijkheden met de ademhaling, dient u onmiddellijk medisch advies in te winnen en de bijsluiter aan de arts te tonen.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor penicillines of cefalosporinen moeten contact met dit diergeneesmiddel vermijden. Indien u overgevoeligheidsreacties vertoont na contact met het diergeneesmiddel, moet u verder contact met dit middel (en middelen die andere penicillines of cefalosporinen bevatten) vermijden.

Wees voorzichtig met dit diergeneesmiddel om blootstelling te vermijden, neem daartoe de aanbevolen voorzorgsmaatregelen in acht. Draag beschermende kleding, ondoordringbare handschoenen en een wegwerp stofmasker conform de Europese Standaard EN 149 of een niet-wegwerp stofmasker conform de Europese Standaard EN 140 met een filter conform EN 143 tijdens het mengen en het gebruik van het diergeneesmiddel. Was de handen onmiddellijk na gebruik.

Dracht, lactatie of leg

Uit studies met laboratoriumdieren en mensen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op effecten op voortplantingsfuncties of op foetale ontwikkeling.

Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet combineren met bacteriostatische middelen.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Fenoxymethylpenicilline heeft een hoge therapeutische index. Na toediening van gemedicineerd drinkwater in een 2- en 5-voudige overdosering gedurende 2 maal de geadviseerde behandelingsduur werden geen bijwerkingen vastgesteld. Bij sommige dieren leidde de toediening van 5 maal de geadviseerde dosering gedurende 2 maal de geadviseerde behandelingsduur tot een toename van de waterconsumptie, een vermindering van de voederopname en waterige mest.

Onverenigbaarheden

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel.

Contact van penicilline oplossingen met metaal en het gebruik van metalen drinkwatersystemen kunnen de stabiliteit van penicilline negatief beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van zulke systemen afgeraden en dienen deze niet gebruikt te worden om oplossingen in te bewaren.

15. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of eventueel afvalmateriaal

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

Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

16. De datum waarop het etiket voor het laatst is herzien

04 juni 2020

17. Overige informatie

Verpakkingsgrootten:

- Securitainer: 250 gram of 1000 g
- Combi-tin: 1 kg
- Emmer: 1 kg, 2,5 kg, 5 kg

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

18. Vermelding “Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik” en voorwaarden of beperkingen ten aanzien van de levering en het gebruik, indien van toepassing

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
UDD

19. Vermelding “Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

20. Uiterste gebruiksdatum

Exp <<maand/jaar>>

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na reconstitutie in het drinkwater volgens instructies: 12 uur.

Na openen gebruiken voor

21. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

REG NL 10333

22. Partijnummer fabrikant

Lot. <<partijnummer>>