



# Standard Operating Procedure

---

## Diergeneesmiddelenstandaard

Januari 2015



## Lijst van afkortingen

ATCvet	Anatomical Therapeutic Chemical Veterinary
BCT	Branche Code Tabel
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
DDDA <sub>F</sub>	"Defined Daily Dose Animal" per jaar op bedrijfsniveau
DDDA <sub>NAT</sub>	"Defined Daily Dose Animal" per jaar op nationaal niveau
DG-standaard	Diergeneesmiddelenstandaard
EAN	European Article Number
EMA	European Medicines Agency
FIDIN	Fabrikanten Importeurs Diergeneesmiddelen Nederland
SDa	Autoriteit Diergeneesmiddelen
SPC	Specificatie van product kenmerken van een geregistreerd product
WHO	World Health Organization
WVAB	Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid

## Inhoud

- **Doel en omvang**
- **Achtergrond**
- **Inhoud van de DG-standaard**
  1. gegevens antibacteriële diergeneesmiddelen
  2. Omrekenfactoren ter bepaling van milligrammen pure werkzame stof
  3. Correctiefactoren i.v.m. de werkingsduur van het diergeneesmiddel
  4. Doseringen
  5. Behandelbare kilogrammen
  6. Off-label gebruik
  7. Geen wachttijden
  8. Rationale documenten
- **Export van gegevens uit de DG-standaard**
- **Periodieke updates van de DG-standaard**
- **Gerelateerde documenten en bronnen**

## **Doel en omvang**

Het doel van deze Standard Operating Procedure (SOP) is het vastleggen van de processen omtrent het opstellen en onderhouden van de Diergeneesmiddelenstandaard van de Autoriteit Diergeneesmiddelen, SDa. Deze SOP omvat een beschrijving van de onderdelen en inhoud van de SDa-Diergeneesmiddelenstandaard en beschrijft de export van gegevens uit deze Diergeneesmiddelenstandaard.

## **Achtergrond**

De Diergeneesmiddelenstandaard (DG-standaard) is een online diergeneesmiddelen-database onder beheer van de SDa waarin gegevens staan van alle in Nederland geregistreerde antimicrobiële diergeneesmiddelen voor zowel voedselproducerende- als gezelschapsdieren en de daaruit afgeleide aantal behandelbare kilogrammen doeldier\*dagen. Het SDa-expertpanel gebruikt deze DG-standaard voor de analyse van het antibioticagebruik in de voedselproducerende diersectoren uitgedrukt in dierdagdoseringen per dierjaar (DDDA<sub>F</sub> en DDDA<sub>NAT</sub>). De DG-standaard wordt periodiek (ten minste maandelijks) geactualiseerd.

De SDa stelt voor de betrokken diersectoren een uittreksel uit de DG-standaard beschikbaar in de vorm van een Excelbestand (*inclusief* EAN) met alle voedselproducerende dieren om zelf het gebruik in dierdagdoseringen te berekenen en te rapporteren aan hun dierhouders; de 'SDa- doseringstabel'.

Daarnaast is er voor overige belangstellenden een uittreksel in de vorm van een PDF-file (*exclusief* EAN) ter inzage gepubliceerd op de website van de SDa.

## Inhoud van de Diergeneesmiddelenstandaard

In de volgende paragrafen volgt een beschrijving van de verschillende onderdelen van de Diergeneesmiddelenstandaard en hoe deze ingevoerd, onderhouden en gebruikt worden door de SDa.

### 1. Gegevens antimicrobiële diergeneesmiddelen

In de DG-standaard zijn alle in Nederland geregistreerde antimicrobiële diergeneesmiddelen opgenomen. De basis van de informatie over ieder diergeneesmiddel is afkomstig uit de registratiebeschikkingen van het betreffende antimicrobiële product. Deze registratiebeschikkingen zijn te raadplegen en als PDF te downloaden via de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en, indien het een centrale Europese registratie betreft, via de website van de European Medicines Agency (EMA).

Uit deze registratiebeschikkingen worden de volgende gegevens overgenomen:

- naam van het geneesmiddel,
- Nederlands registratienummer (REGNL),
- werkzame bestanddelen,
- concentratie van de werkzame bestanddelen,
- doeldieren,
- toedieningsweg,
- keerdosering(en) per indicatie per diersoort,
- doseerfrequentie
- ATCvet.
- Indien het een langwerkend preparaat betreft worden ook de farmacokinetische gegevens overgenomen om de correctiefactor te kunnen definiëren (zie paragraaf “Correctiefactoren”).

De ATCvet loopt parallel aan de humane ATC codering en is een internationale codering voorgeneeskragtige stoffen, waarmee deze worden ingedeeld naar aangrijpingspunt (anatomical), indicatie (therapeutical) en chemische stof (chemical). De toegekende ATCvet kan voor sommige stoffen afwijken van de indeling in farmacotherapeutische groepen die de SDa zelf hanteert.

Samenhangend met de ATCvet en farmacotherapeutische groep waartoe een diergeneesmiddel behoort is er de keuzecategorie voor antimicrobiële diergeneesmiddelen (eerste, tweede of derde keuze antibioticum), waarin het product is ingedeeld conform de richtlijnen van de Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) (Zie “Gerelateerde documenten en bronnen”).

Voor macroliden geldt dat de keuzecategorie mede bepaald wordt door het doeldier. Macroliden zijn overwegend eerste keuze antibiotica, behalve voor pluimvee waar ze 2<sup>e</sup> keuze antibiotica zijn in verband met de relatie tussen pluimvee en campylobacterinfecties bij mensen. De keuzecategorie is opgenomen in de DG-standaard om het gebruik van antibiotica per keuzecategorie (met name de categorie van <derde-keuze-antibiotica>.) te kunnen analyseren. Derde keuze middelen zijn de voor de volksgezondheid kritische middelen conform het advies van de Gezondheidsraad (Zie “Gerelateerde documenten en bronnen”).

Indien een diergeneesmiddel uit de handel gehaald is kan de registratiebeschikking niet langer via het CBG geraadpleegd worden. Gezien het retrospectieve karakter van de analyses van de SDa zijn de gegevens echter nog wel noodzakelijk. Deze diergeneesmiddelen komen daarom dan ook niet te vervallen in de DG-standaard, maar krijgen als opmerking “Uit de handel” (UDH) en blijven onderdeel uitmaken van het DG-standaard gegevensbestand, zodat voor deze producten nog steeds een dierdagdosering te berekenen is.

## *2. Omrekenfactoren ter bepaling van milligrammen pure werkzame stof*

Ter bepaling van de  $DDDA_F$  en  $DDDA_{NAT}$  worden de *behandelbare kilogrammen dier\*dagen* berekend op basis van de geregistreerde dosering van de werkzame stof.

De concentratie werkzame stof in een product wordt echter vaak opgegeven als de hoeveelheid van een zoutvorm van de werkzame stof of in Internationale Eenheden (IE) in plaats van milligrammen. Om tot een uniform systeem te komen voor alle antimicrobiële producten in de DG-standaard worden deze zoutvormen en/of Internationale Eenheden altijd omgerekend naar milligrammen zuivere werkzame stof.

Ook prodrugs (bijvoorbeeld penethamaat, procainebenzylpenicilline) worden omgerekend naar de hoeveelheid werkzame stof. Voor deze omrekeningen wordt gebruik gemaakt van omrekenfactoren afkomstig van de EMA (zie “Gerelateerde documenten en bronnen”). Voor het omrekenen van zoutvormen wordt gebruik gemaakt van de molecuulgewichten van de zoutvorm en werkzame stof die (over het algemeen) staan vermeld in de Europese Farmacopee.

## *3. Correctiefactoren in verband met de werkingsduur van het diergeneesmiddel*

Er zijn verschillende antimicrobiële diergeneesmiddelen op de markt die slechts eenmalig gegeven worden en vervolgens enkele dagen tot weken werkzaam zijn, hetzij door een verlengde afgifte formulering, hetzij door intrinsieke farmacokinetische eigenschappen van de stof. Omdat de *behandelbare kilogrammen dier\*dag* berekend worden moet gecorrigeerd worden voor deze verlengde werkzaamheid. In de DG-standaard is hiervoor een correctiefactor toegevoegd.

- a. Correctiefactoren van diergeneesmiddelen die meerdere keren wordt toegediend: bij preparaten die *dagelijks* gegeven worden is deze correctiefactor standaard op 1 gesteld.
- b. Bij preparaten met een doseringsinterval langer dan één dag die meerdere malen gegeven worden wordt de aanname gedaan dat het geneesmiddel gedurende het gehele doseerinterval werkzaam is en dat de correctiefactor dus de lengte van het doseerinterval bedraagt (bijvoorbeeld correctiefactor 2 bij een doseerinterval van 48 uur).
- c. Indien een diergeneesmiddel meerdere malen per dag toegediend moet worden is de correctiefactor kleiner dan 1 (bijvoorbeeld correctiefactor 0,5 bij een 2 maal daagse toediening).

*Correctiefactoren van diergeneesmiddel die slechts eenmalig worden toegediend:*

In het geval dat een diergeneesmiddel slechts eenmalig toegediend wordt verloopt de vaststelling van correctiefactoren anders. Over het algemeen wordt voor de correctiefactor van deze categorie producten uitgegaan van de aanname dat het product ten minste gedurende twee halfwaardetijden werkzaam is. De halfwaardetijd (in dagen) wordt overgenomen uit de registratiebeschikking en vermenigvuldigd met een factor 2. Dit is de te hanteren correctiefactor voor het betreffende product.

Niet in alle gevallen is informatie over de halfwaardetijd beschikbaar in de registratiebeschikking, maar vermeldt de fabrikant wel een werkingsduur voor het preparaat. Nadat het SDa-expertpanel heeft beoordeeld of de vermelde werkingsduur aannemelijk is zal deze dienen als correctiefactor. Indien zowel informatie over halfwaardetijd als informatie over werkingsduur ontbreken in de registratiebeschikking wordt in de internationale wetenschappelijke literatuur gezocht naar farmacokinetische data van producten met dezelfde werkzame stof(fen) of wordt de correctiefactor van een gelijkwaardig product overgenomen.

#### *4. Doseringen*

Per preparaat is er per diersoort één dosering opgenomen in de DG-standaard. Deze dosering is de gemiddelde dosering voor de indicatie waarvoor het product (voor de betreffende diersoort) is geregistreerd. Indien er meerdere indicaties zijn met verschillende doseringen wordt de dosering berekend over de gemiddelden van alle indicaties. De keuze voor het aanhouden van de RegNL gebonden (gemiddelde) dosering leidt tot verschillende doseringen voor producten met dezelfde actieve stof.

##### *Doseringen pluimvee*

Aangezien pluimvee voornamelijk via drinkwater medicatie toegediend krijgt wordt de dosering voor pluimvee ten behoeve van de DG-standaard, indien niet in mg/kg in de SPC vermeld, bepaald door de concentratie van de werkzame stof in het drinkwater te berekenen conform de registratietekst in mg/liter. Vervolgens wordt de 'dosering per kg pluimvee' gebaseerd op een gemiddelde waterinname van 190 ml/kg/dag.

Voor pluimvee wordt in de DG-standaard onderscheid gemaakt tussen twee diersoorten, namelijk kippen (leggende en niet-leggende kippen en vleeskuikens) en kalkoenen.

##### *Doseringen biggen en kalveren*

Bij de vaststelling van de dagdoseringen wordt alleen onderscheid gemaakt tussen diersoorten. Indien in de bijsluiters aparte doseringen zijn vastgesteld voor verschillende leeftijdscategorieën (bijvoorbeeld kalveren en runderen, biggen en varkens) zijn de biggen- en kalverdoseringen mede bepalend voor de vaststelling van de dagdosering voor respectievelijk de varkens en rundvee. Hierbij wordt de gemiddelde dosering over alle leeftijdscategorieën berekend voor iedere afzonderlijk geregistreerde indicatie. Deze gemiddelden worden opgeteld en vervolgens gedeeld door het aantal indicaties om tot een uiteindelijke gemiddelde dagdosering te komen. Voor biggen is voor enkele preparaten een doseringsschema bestaande uit drie giften op dag 1, 8 en 15 geregistreerd. In deze gevallen wordt de totale dosering van deze drie giften opgeteld en gedeeld door 14 dagen om tot een dagdosering te komen.

### 5. Behandelbare kilogrammen

In de DG-standaard is van ieder antimicrobieel diergeneesmiddel (regNL) per diersoort het aantal behandelbare kilogrammen dier\*dagen vastgesteld per milliliter, gram of stuk. Dit wordt als volgt berekend:

$$Behkg * dgn = \frac{1}{keerdosering (ml, g, st \text{ per } kg \text{ dier})} * correctiefactor$$

*Behkg\*dgn*: behandeling met 1 ml/g/st van het betreffende product is equivalent aan een hoeveelheid behandelbare kilogrammen gedurende 1 dag.

*Keerdosering*: De dosering van het diergeneesmiddel dat per keer per kilogram dier toegediend moet worden conform de registratiebeschikking uitgedrukt in milliliter, gram of stuk van het betreffende diergeneesmiddel.

*Correctiefactor*: De correctiefactor die corrigeert voor een doseerfrequentie afwijkend van 1x daags (dan wel een kortere, dan wel langere werkingsduur van het betreffende diergeneesmiddel).

Deze behandelbare kilogrammen\*dagen per milliliter, gram of stuk worden ten behoeve van de EAN-tabel vermenigvuldigd met het aantal milliliter, grammen of stuks per omverpakking van het betreffende diergeneesmiddel om het aantal behandelbare kilogrammen\*dagen per verpakking (per EAN) vast te stellen. Met deze tabel, de hoeveelheden verpakkingen toegepast en het gewicht van populatie at risk worden uiteindelijk de  $DDD_{F}$  en  $DDD_{NAT}$  te berekend (zie ook de SDA-Standard Operating Procedure (SOP): "Berekening van de DDD/J voor antimicrobiële middelen door de SDA voor de rundvee-, vleeskalver-, varkens- en pluimveesector").  
[http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/Userfiles/pdf/sda-standard-operating-procedure-\(sop\)-juni-2013-def.pdf](http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/Userfiles/pdf/sda-standard-operating-procedure-(sop)-juni-2013-def.pdf)

#### Rekenvoorbeeld: aantal behandelbare kg voor amoxicilline/clavulaanzuur

1 tablet amoxicilline/clavulaanzuur bevat 50 mg amoxicilline (clavulaanzuur is geen antimicrobieel werkzame stof en wordt dus niet meegenomen in de berekening).

De dosering bedraagt: 12,5 mg amoxicilline/kg dier 2x daags.  
De keerdosering is: 12,5 mg/kg, tablet 50 mg: 0,25 stuks/kg dier per keer.  
De doseerfrequentie: 2x daags: correctiefactor is 0,5

$Behkg * dgn = 1/0,25 * 0,5 = 2$  per tablet amoxicilline/clavulaanzuur.

Met een tablet van 50 mg amoxicilline kan dus gedurende 1 dag 2 kg dier behandeld worden.



## *6. Cascade gebruik*

De gegevens in de DG-standaard over het diergeneesmiddel zijn conform de registratiebeschikking van het betreffende product. Voor enkele categorieën dieren (voornamelijk geiten en konijnen) is bekend dat er geneesmiddelen zijn die structureel volgens de cascade gebruikt worden vanwege het beperkte aantal diergeneesmiddelen dat geregistreerd is voor deze diersoort. Om het antibioticagebruik in deze diersoorten te kunnen analyseren zijn bij een aantal diergeneesmiddelen de cascade doseringen toegevoegd aan de DG-standaard voor de betreffende diersoorten. Deze off-label doseringen zijn grotendeels afkomstig uit de praktijk, bij voorkeur ondersteund door wetenschappelijke literatuur en opgenomen in het WVAB formularium.

## *7. Geen wachttijden*

Door de regelmatige aanpassing van wachttijden, het bestaan van private aangepaste regelingen, de niet te automatiseren wijze van informatie aanleveren (CBG: handmatig, BCT onvolledig, IKB handmatig) en de consequenties rond voedselveiligheid en slacht bij onjuiste vermelding in de DG standaard heeft de SDa besloten deze informatie voorlopig niet (meer) op te nemen in de standaard.

## *8. Rationale documenten*

De rationale documenten worden opgesteld per werkzame stof en per therapeutische groep en geven een wetenschappelijke onderbouwing van de gegevens in de DG-standaard betreffende de diergeneesmiddelen behorende bij deze werkzame stoffen.

In de rationale documenten worden de indicaties beschreven van verschillende producten met dezelfde werkzame stof, een overzicht van de Minimal Inhibitory Concentrations (MIC) van de pathogenen volgens indicatie en de bijbehorende doseringen van de verschillende preparaten. Tevens is er een uitgebreide analyse van de farmacokinetische gegevens van de werkzame stof in de verschillende diersoorten uit zowel de registratiebeschikkingen als internationale wetenschappelijke literatuur opgenomen ter onderbouwing van de vastgestelde correctiefactoren.

Per therapeutische groep wordt ingegaan op het werkingsmechanisme, de pathogenen en de algemene resistentieproblematiek omtrent de groep werkzame stoffen, met als doel verantwoord antibioticagebruik te definiëren en te komen tot inzet van de correcte antibiotica bij verschillende typen infecties.

*NB: De eerste rationale documenten bevinden zich momenteel in een conceptfase en zijn derhalve nog niet in de DG-standaard geïmplementeerd.*

## Export van gegevens uit de Diergeneesmiddelenstandaard

Uit de DG-standaard kunnen de volgende gegevens naar Excel geëxporteerd worden:

- de volledige DG-standaard met alle hiervoor beschreven gegevens
- de behandelbare kilogrammen\*dagen per verpakkingseenheid (ml/g/st) en per complete verpakking (door koppeling met de EAN) per diersoort voor de drie belangrijkste sectoren voedselproducerende dieren (Rundvee, varkens en pluimvee (kippen en kalkoenen apart)).
- de behandelbare kilogrammen\*dagen per verpakkingseenheid en per complete verpakking (door koppeling met de EAN) per diersoort voor alle diersoorten opgenomen in de DG-standaard.

Door de koppeling met de EAN kan onderscheid gemaakt worden in verschillende verpakkingsgroottes van diergeneesmiddelen met eenzelfde REGNL. Om de identificatie van producten voor de gebruiker te vergemakkelijken bevat de export ook de naam van het diergeneesmiddel (conform de BCT), het REGNL en de verpakkingsgrootte in milliliters, grammen of stuks.

De SDa-doseringstabel die aan de sectoren wordt verstrekt bevat per EAN de behandelbare kilogrammen\*dagen per verpakking per diersoort. Met deze gegevens wordt de berekening van de  $DDDA_F$  uitgevoerd. Ten behoeve van de transparantie is de Excel export van de volledige DG-standaard op een apart tabblad bijgevoegd.

De export van de volledige DG standaard zonder EAN koppeling is voor belangstellenden als PDF ter inzage gepubliceerd op de website van de SDa.

## Periodiek bijwerken van de Diergeneesmiddelenstandaard

De DG-standaard is fysiek ondergebracht bij Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht en staat op de server van het IRAS. Het SDa-expertpanel onderhoudt de DG-standaard, hoofdverantwoordelijke is Dr. I van Geijlswijk. Iedere maand vindt er een update plaats waarbij

1. de gedurende de voorgaande maand nieuw geregistreerde antimicrobiële diergeneesmiddelen toegevoegd worden aan de DG-standaard en de opmerking UDH toegevoegd wordt bij die middelen die gedurende de voorgaande maand uit de handel gegaan zijn. Deze gegevens (nieuwe en doorgehaalde registraties) worden verkregen via de website van het CBG.
2. in de Staatscourant gepubliceerde gewijzigde registratieteksten worden gecontroleerd op wijzigingen die doorgevoerd moeten worden in de DG-standaard.
3. in de BCT opgenomen nieuwe EAN codes behorende bij nieuwe verpakkingen worden toegevoegd aan de EAN tabel van de DG-standaard. EAN codes van producten die uit de handel gaan blijven opgenomen in de DG-standaard vanwege het retrospectieve karakter van de SDa analyses. Nota bene: niet alle diergeneesmiddelen (RegNL's) die in Nederland geregistreerd staan bij het CBG zijn ook fysiek op de markt.

Nadat mutaties zijn uitgevoerd in de DG-standaard worden deze voor publicatie gecontroleerd door een lid van het SDa-expertpanel of iemand die het panel daartoe bevoegd heeft. Deze autoriseert de mutaties, waarna ze definitief worden in de DG-standaard en direct gepubliceerd in de versie die toegankelijk is voor de sectoren. Degene die

invoert en autoriseert zijn verschillende personen. In het gegevensbestand wordt automatisch een mutatielijst bijgehouden (logbestand). Het bureau van de SDa zorgt dat de sectoren voor de berekening van de  $DDDA_F$  kunnen beschikken over de meest actuele gegevens en informeert hen over de relevante mutaties.

De SDa hanteert voor haar jaarlijkse analyse van de verbruiksgegevens de DGstandaard van 31 december van het jaar waarover geanalyseerd wordt.

### Gerelateerde documenten en bronnen

- Autoriteit Diergeneesmiddelen. Standard Operating Procedure “Berekening van de DDD/J voor antimicrobiële middelen door de SDa voor de rundvee-, vleeskalver-, varkens- en pluimveesector”. 2013. [www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl](http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl)
- Gezondheidsraad. Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen. Den Haag. 2011 <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201116.pdf>
- Werkgroep Veterinair Antibiotica Beleid. Richtlijn Smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keuze op basis van Gezondheidsraad-advies. 2011 <http://wvab.knmvd.nl/wvab/formularia/formularia>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo. 2012. [www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)
- Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa): <http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/>
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. Sixth edition. France. 2008
- European Medicines Agency (EMA): [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
  - Omrekenfactoren: [www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500089585](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500089585)





**SDa Autoriteit Diergeneesmiddelenautoriteit**

Yalelaan114  
3584 CM Utrecht  
Nederland

Telefoon: 0900 – 22 11 333

E-mail: [info@autoriteitdiergeneesmiddelen.nl](mailto:info@autoriteitdiergeneesmiddelen.nl)

[www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl](http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl)

Standard Operating Procedure Diergeneesmiddelenstandaard

SDa/SOP DG-standaard/januari 2015

©Autoriteit Diergeneesmiddelen, 2015

Vermenigvuldiging is toegestaan onder voorwaarde van bronvermelding