

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter og ansøgere / indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsfø- ringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrear- ter
Belgien	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgien	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bulgarien	Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен разтвор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Tjekkiet	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Frankrig	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Tjekkiet	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Frankrig	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Estland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Estland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrig	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsfø- ringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrear- ter
Frankrig	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Frankrig	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg
Frankrig	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrig	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Frankrig	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrig	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Grækenland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Ungarn	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20 % injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Ungarn	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Ungarn	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsfø- ringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrear- ter
Irland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrig	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Italien	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italien	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg
Italien	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italien	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italien	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Letland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Frankrig	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsfø- ringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrear- ter
Portugal	Merial Portuguesa - Saúde Animal, LDA Av. Maria Lamas, lote 19 - BL. A Piso 2 Parque Industrial e Comercial Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro Portugal	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores 1495-131 Algés Portugal	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Rumænien	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANKRIG	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Rumænien	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Frankrig	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Slovakiet	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrig	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Slovenien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrig	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsfø- ringstilladelse	Produktnavn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrear- ter
Spanien	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Spanien	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin
Det Forenede Kongerige	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Det Forenede Kongerige	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Svin

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Suanovil 20 og relaterede navne, Captalin og relaterede navne samt tilsvarende generiske produkter (se bilag I)

1. Introduktion

De veterinære lægemidler Suanovil 20, injektionsvæske, opløsning, og det tilsvarende generiske produkt, Captalin, er injektionsvæsker, opløsning, der indeholder 20 g spiramycin/100 ml, svarende til 600 000 IE spiramycin/ml.

Captalin, injektionsvæske, opløsning, indeholder 31,25 g spiramycin/100 ml, svarende til 1 000 000 IE spiramycin/ml.

Spiramycin er et makrolidantibiotikum med bakteriostatisk virkning over for *Mycoplasma* og gramnegative og grampositive bakterier, der forårsager infektioner hos kvæg og svin.

Veterinærlægemidlet Suanovil 20 og relaterede navne er godkendt i flere medlemsstater til anvendelse hos kvæg til behandling og forebyggelse af luftvejsinfektioner, gastrointestinale infektioner, mastitis, metritis, omfalitis og omfaloflebitis, arthritis og interdigitale abscesser, i en dosering på 30 000 IE/kg kropsvægt én eller to gange med 24 timers mellemrum til voksent kvæg og 75 000 IE/kg kropsvægt én eller to gange med 24 timers mellemrum til kalve. Hos svin er produkterne godkendt til behandling af luftvejsinfektioner, staldhoste, atrofisk rhinitis, infektioner forårsaget af *Streptococcus spp.*, erysipelas, arthritis, behandling og forebyggelse af mastitis, forebyggelse af neonatale infektioner hos smågrise samt infektiøs gastroenteritis i en dosering på 75 000 IE/kg kropsvægt én eller to gange med 24 timers mellemrum.

Det skal bemærkes, at det generiske produkt, Spirovet, i flere medlemsstater er godkendt til en begrænset række indikationer, dvs. kun til voksent kvæg til behandling af luftvejssygdomme, mastitis, metritis og interdigital necrobacillose i en dosis på 30 000 IE/kg én eller to gange med 24 timers mellemrum. Hos søer er det godkendt til behandling af mastitis i en dosering på 75 000 IE/kg én eller to gange med 24 timers mellemrum.

Captalin, injektionsvæske, opløsning, er godkendt i flere medlemsstater til behandling af luftvejssygdomme hos kvæg i en dosering på 100 000 IE/kg kropsvægt med 48 timers mellemrum og til metafylakse af luftvejssygdomme i en enkelt dosis på 100 000 IE/kg kropsvægt.

På grund af betænkeligheder vedrørende virkning, antimikrobiel resistens og tilbageholdelsestider foretog Tyskland den 12. september 2012 en indbringelse for agenturet i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for Suanovil 20 og relaterede navne, Captalin og relaterede navne samt tilsvarende generiske produkter. Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) blev anmodet om at fremsætte en udtalelse om indikationer, doseringsregimer og tilbageholdelsestider hos kvæg og svin for at sikre effektiv behandling og mindske risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens over for spiramycin under hensyntagen til de foreliggende data og for at harmonisere tilbageholdelsestiderne hos kvæg og svin for de omhandlede produkter.

2. Diskussion af de foreliggende data

Spørgsmål vedrørende virkning

Kvæg (kalve)

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica* i en dosering på 100 000 IE/kg kropsvægt to gange med 48-timers mellemrum.

Denne indikation var underbygget af *in vitro*-følsomhedsdata for *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica* og farmakokinetiske data for spiramycin hos måldyrearterne, på grundlag af hvilke der er foretaget en detaljeret farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering. Til støtte for denne indikation er der desuden forelagt kliniske data om virkning.

Der foreligger ældre og nyere *in vitro*-følsomhedsdata for målpatogetherne for en lang række stammer indsamlet fra kvæg i en række EU-medlemsstater. Skønt sammenligning af resultaterne fra forskellige laboratorier må ske med forbehold på grund af de forskellige anvendte metoder, var de mindste hæmmende koncentrationer (MIC) af spiramycin for de pågældende luftvejspatogener såsom *Pasteurella* og *Mannheimia spp.* sædvanligvis monomodalt fordelt på højre side af MIC-fordelingskurven med MIC₉₀-værdier omkring 64 µg/ml for isolater fra kvæg, hvilket viser begrænset *in vitro*-følsomhed af disse bakterier over for spiramycin.

De farmakokinetiske karakteristika udledt af specifikke undersøgelser viste, at plasmakoncentrationerne af spiramycin ved det pågældende behandlingsregime var forholdsvis lave (C_{max}: 6-10 IU/ml svarende til 2-3 µg/ml), hvorimod der opnåedes væsentligt højere koncentration af spiramycin i bronkoalveolær lavage (4-5 gange plasmakoncentrationen) og i lungevæv (100 gange plasmakoncentrationen). Lungekoncentrationen ved dette behandlingsregime nåede op på flere gange den tilsvarende plasmakoncentration fra 4 timer efter injektionen og var fortsat høj i 32 timer efter en enkelt injektion. Særligt høj koncentration af spiramycin blev bestemt i makrofager i lungerne. Koncentrationen af spiramycin i væv og væsker steg yderligere, når spiramycin blev injiceret endnu en gang efter 48 timer.

Ved hjælp af de nævnte farmakodynamiske og farmakokinetiske data blev der udført en detaljeret farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering baseret på to parametre: T>MIC (det tidsrum, hvor koncentrationen er over MIC-værdien), der anbefales anvendt for tidsafhængige antibiotika som makroliderne, og AUC/MIC (forholdet mellem arealet under kurven og MIC-værdien), der anbefales anvendt for specifikke makrolider såsom azithromycin. Ved et værste tilfælde scenarie er der foreslået et AUC/MIC-forhold på 100-125 timer som målværdi for spiramycin.

Ved hjælp af disse begreber konkluderes det, at koncentrationen af spiramycin i lunger, makrofager og bronkoalveolær lavage nåede MIC-værdier for luftvejspatogenerne på op til 128 µg/ml baseret på farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold hos kvæg efter to injektioner af 100 000 IE/kg kropsvægt med 48 timers interval. Hos kalve antages det, at den farmakokinetiske profil af spiramycin svarer til forholdene hos kvæg eller er endnu gunstigere.

Vedrørende behandling af luftvejssygdomme hos kvæg er der forelagt flere fyldestgørende kliniske undersøgelser fra 1988 og 1989 med doseringsregimet 100 000 IE/kg kropsvægt én eller to gange med 48 timers interval. I disse undersøgelser er virkningen af spiramycin blevet sammenlignet med negative kontroller eller med andre antibiotika, der er godkendt til disse indikationer (oxytetracyclin og tylosin). Spiramycin var mere effektivt og resulterede i lavere recidivfrekvens end hos de positive kontroller.

Lakterende køer

Behandling af akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget af spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* i et dosisregime på 30 000 IE/kg kropsvægt to gange med 24 timers mellemrum.

Denne indikation var underbygget af *in vitro*-følsomhedsdata for stammer af *Staphylococcus aureus* og farmakokinetiske data for spiramycin hos måldyreararten, som har dannet grundlag for en detaljeret farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering. Til støtte for denne indikation er der desuden forelagt kliniske data om virkning.

Data fra kliniske overvågningsprogrammer (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) viser, at en betydelig del af de *S. aureus*-stammer, som forårsager mastitis hos køer, var følsomme for spiramycin *in vitro* med MIC₅₀ og MIC₉₀ på hhv. 4 µg/ml og 8 µg/ml. Der blev fundet en begrænset resistent population med værdier over 64 µg/ml. MIC-fordelingsmønsteret har ikke ændret sig nævneværdigt i de senere år.

De farmakokinetiske egenskaber af spiramycin i en dosis på 30 000 IE/kg kropsvægt har været omfattet af én undersøgelse. Denne farmakokinetiske undersøgelse viser, at dette behandlingsregime resulterede i forholdsvis lav koncentration af spiramycin i plasma (C_{max}: 1,44 IE/ml svarende til 0,45 µg/ml), men langt højere koncentration i mælk (50 gange plasmakoncentrationen).

På grundlag af disse data foretoges en detaljeret farmakokinetisk/farmakodynamisk vurdering baseret på to parametre: T>MIC, der anbefales anvendt for tidsafhængige antibiotika såsom makroliderne, og forholdet AUC/MIC, der anbefales anvendt for bestemte makrolider såsom azithromycin.

De kliniske data for mastitis hos køer bestod hovedsagelig i en eksperimentel undersøgelse af *S. aureus*-mastitis, hvor dyrene blev belastet med en stamme med en spiramycin-MIC på 4 µg/ml. Trods forskellige begrænsninger, navnlig det lille antal dyr og den korte observationsperiode (14 dage), fandtes undersøgelsen tilstrækkelig til dokumentation af indikationen "akut *S. aureus*-mastitis", da resultaterne var overbevisende for det primære endepunkt (bakteriologisk helbredelse hos 7 ud af 8 testede køer, men ikke hos nogen af de 9 kontroldyr) og for visse af de sekundære endepunkter (navnlig somatisk celletal). Dataene var dog ikke tilstrækkelige til at støtte subklinisk mastitis, kronisk mastitis, eller mastitis forårsaget af andre bakterier såsom *S. uberis*.

Andre indikationer hos kvæg og alle indikationer hos svin

For alle andre indikationer og dosisregimer hos kvæg er dataene utilstrækkelige eller mangler helt (dvs. metritis, enteriske infektioner, omfalitis, omfaloflebitis, arthritis, interdigitale abscesser), hvilket ligeledes gælder alle indikationer hos svin.

Antimikrobiel resistens

For bovine luftvejspatogener som *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica* er *in vitro*-MIC-værdierne for spiramycin generelt høje, men deres monomodale fordelingsmønster tyder ikke på en betydelig resistensandel. Sammenligning af ældre og nyere bestemmelser af MIC-værdier kompliceres desuden af, at de anvendte laboratoriemetoder er forskellige, og det forhold, at der ikke findes validerede afskærpingspunkter for veterinære lægemidler. Risikoen for resistensudvikling blandt disse bakterier kan derfor ikke vurderes fuldt ud på nuværende tidspunkt.

For patogener, der forårsager mastitis hos kvæg, såsom *S. aureus* og *S. uberis*, er en del af stammerne allerede resistente, således som det fremgår af nylige overvågningsprogrammer. Mens denne andel for *S. aureus* var under 10 % af de undersøgte stammer, viste det trimodale MIC-fordelingsmønster for *S. uberis*, at der ud over den følsomme andel af de undersøgte stammer var 10 % med følsomhed i mellemområdet, og 20 % resistente.

Tilbageholdelsestider

Suanovil 20

På grundlag af vurderingen af virkning er den anbefalede dosis ved luftvejsinfektioner hos kvæg 100 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum.

Den anbefalede dosis ved akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget af spiramycin-følsomme stammer af *Staphylococcus aureus* er 30 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum.

Der forelå restkoncentrationsundersøgelser hos voksent kvæg ved en dosis på 100 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært med 48 timers mellemrum. Tilbageholdelsestiderne blev baseret på den bedst udførte og mest pålidelige undersøgelse. Statistisk analyse¹ af depletionen af restkoncentrationer på injektionsstederne viste en tilbageholdelsestid på 52 dage. Da undersøgelsen imidlertid var behæftet med visse mangler såsom manglende prøver af vævet omkring injektionsstedet hos voksent kvæg, blev det fundet nødvendigt at bruge den alternative metode¹ og tillægge en sikkerhedsmargin på 20 %. Der anbefales således en tilbageholdelsestid på 62 dage for kød og indmad. Der må højst injiceres et volumen på 20 ml på hvert injektionssted, da dette var det største volumen, der blev indgivet ved restkoncentrationsundersøgelsen.

På grundlag af en restkoncentrationsundersøgelse, der er udført i overensstemmelse med de gældende retningslinjer² for bestemmelse af tilbageholdelsestider for mælk, kan der anbefales en tilbageholdelsestid på 27 malkninger (13,5 dage). Denne tilbageholdelsestid gælder for Suanovil 20 administreret i en dosis på 30 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum.

Da der ikke blev forelagt en restkoncentrationsundersøgelse efter administration af 100 000 IE/kg intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum, kan der ikke fastsættes en anbefalet tilbageholdelsestid for mælk for dette dosisregime. Suanovil 20 bør derfor ikke anvendes til behandling af luftvejsinfektioner hos dyr, der producerer mælk til konsum.

Spirovet

På grundlag af vurderingen af virkningen er den anbefalede dosis ved luftvejsinfektioner hos kvæg 100 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum.

Den anbefalede dosis ved akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget af spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus* er 30 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum.

Spirovet er påvist at være bioækvivalent med Suanovil 20, hvorfor tidsforløbet af restkoncentrationer i andet muskelvæv end injektionsstedet, lever, fedt, nyrer og mælk kan anses for at være det samme for de to produkter. I henhold til CVMP's retningslinjer for bioækvivalensundersøgelser af veterinærlægemidler (EMA/CVMP/016/00)³ kræves der imidlertid produktspecifikke data til fastlæggelse af restkoncentrationsprofilen på injektionsstedet.

En undersøgelse med den anbefalede dosis på 100 000 IE/kg kropsvægt to gange med 48-timers mellemrum viste, at restkoncentrationerne i muskelvæv på injektionsstedet stadig var over grænseværdien for muskel (200 µg/kg) på dag 49 efter behandlingen. Ved statistisk analyse kan der udledes en tilbageholdelsestid på 75 dage for kød og indmad fra kvæg. Denne tilbageholdelsestid gælder efter administration af 100 000 IE/kg kropsvægt to gange med 48-timers interval. Der må højst injiceres et volumen på 15 ml på hvert injektionssted, da dette var det største volumen, der blev indgivet ved restkoncentrationsundersøgelsen.

Der blev ikke forelagt restkoncentrationsdata i mælk efter administration af Spirovet i en dosis på 30 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum. Da Spirovet imidlertid er bioækvivalent med Suanovil 20, anbefales samme tilbageholdelsestid på 27 malkninger (13,5 dage). Denne tilbageholdelsestid gælder for Spirovet i en dosis på 30 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum.

¹ CVMP note for guidance on the approach towards harmonisation of withdrawal periods (EMA/CVMP/036/95) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

² CVMP note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/98) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf

³ CVMP guideline on the conduct of bioequivalence studies in veterinary medicinal products (EMA/CVMP/016/00) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105372.pdf

Da der ikke blev forelagt en restkoncentrationsundersøgelse efter administration af 100 000 IE/kg intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum, kan der ikke fastsættes en anbefalet tilbageholdelsestid for mælk for dette dosisregime. Spirovet bør derfor ikke anvendes til behandling af luftvejsinfektioner hos dyr, der producerer mælk til konsum.

Captalin

Den anbefalede dosis ved luftvejinfektioner hos kvæg er 100 000 IE/kg kropsvægt intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum.

I den ene undersøgelse, der blev udført ved den anbefalede dosis, var restkoncentrationerne i muskelvæv på injektionsstedet på dag 52 under maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer (200 µg/kg). Da undersøgelsen er behæftet med mangler (ingen data for andre væv end injektionsstedet, og i nogle prøver højere restkoncentrationer i vævet omkring injektionsstedet end i kernen), fandtes det nødvendigt at bruge den alternative tilgang og tillægge en 30 % sikkerhedsmargin. Derved blev tilbageholdelsestiden fastsat til 68 dage for kød og indmad fra kvæg. Der må højst injiceres et volumen på 15 ml på hvert injektionssted, da dette var det største volumen, der blev indgivet ved restkoncentrationsundersøgelsen.

Der blev ikke forelagt en restkoncentrationsundersøgelse i mælk, hvorfor der ikke kan fastsættes en anbefalet tilbageholdelsestid for mælk. Captalin bør derfor ikke anvendes hos dyr, der producerer mælk til konsum.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Overordnet anses benefit/risk-forholdet for alle de omhandlede produkter positivt, forudsat at deres anvendelse indskrænkes til behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forårsaget af følsomme stammer af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica* med en dosis på 100 000 IE/kg intramuskulært to gange med 48 timers mellemrum.

Benefit/risk-forholdet for Suanovil 20 og Spirovet anses for positivt, forudsat at deres anvendelse ved mastitis begrænses til behandling af akut *S. aureus*-mastitis hos kvæg forårsaget af følsomme stammer ved en dosis på 30 000 IE/kg intramuskulært to gange med 24 timers mellemrum.

For alle andre indikationer og dosisregimer hos kvæg er data utilstrækkelige eller mangler helt (dvs. metritis, enteriske infektioner, omfalitis, omfaloflebitis, arthritis, interdigitale abscesser), hvilket ligeledes gælder alle indikationer hos svin. Benefit/risk-forholdet anses derfor for negativt for disse indikationer hos kvæg og alle indikationer hos svin. Disse indikationer/doseringsregimer hos kvæg og hos måldyrearten svin bør følgelig slettes fra produktinformationen.

Tilbageholdelsestiderne for kød og mælk fra kvæg bør ændres som foreslået af hensyn til forbrugersikkerheden.

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed eller miljørisiko.

Det overordnede benefit/risk-forhold for produkterne i denne procedure blev anset for at være positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen (se bilag III).

Begrundelse for ændringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

Eftersom:

- CVMP fandt indikationerne i henhold til bilag III velbegrundede ud fra de foreliggende data,
- CVMP ud fra de foreliggende data fandt, at alle andre indikationer og doseringsregimer for kvæg og alle indikationer for svin bør slettes fra produktinformationen,
- CVMP på grundlag af de foreliggende restkoncentrationsdata hos kvæg fandt, at tilbageholdelsestiderne bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden,
- CVMP anså det overordnede benefit/risk-forhold for positivt for veterinærlægemidlerne (se bilag I) under forudsætning af ændringer i produktinformationen,

anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelserne for Suanovil 20 og relaterede navne, Captalin og relaterede navne samt tilsvarende generiske produkter, idet produktresuméerne, mærkningen og indlægssedlerne ændres i henhold til bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante afsnit af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlerne

A. For Suanovil 20 og relaterede navne opført i bilag I indeholdende 600 000 IE spiramycin / ml

Slet måldyreararten svin og alle oplysninger om denne art fra produktinformationen.

Produktresumé

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg.

4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget af spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Der må højst gives 20 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Produktets anvendelse bør være i overensstemmelse med officielle nationale og regionale politikker for anvendelse af antimikrobielle stoffer. Mastitis forårsaget af *S. aureus* bør behandles, når der iagttages kliniske tegn på sygdommen.

Kun akutte tilfælde af mastitis forårsaget af *S. aureus*, hvor der er observeret kliniske tegn i mindre end 24 timer, bør behandles.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Mastitis: 30 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 100 kg kropsvægt) to gange med 24 timers mellemrum.

Luftvejsinfektioner: 100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 30 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 20 ml på hvert injektionssted. Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken. Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 24 timer eller 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskeltvæv.

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Mastitis:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Spiramycin virker på bakteriernes proteinsyntese ved at bindes til 50S ribosomale subunits, så translokationstrinnet hæmmes. Spiramycin kan opnå så høje koncentrationer i vævet, at det kan trænge ind i cellerne og bindes til de ribosomale 50S subunits.

Spiramycin er et antibiotikum, der virker bakteriostatisk mod *Mycoplasma*, gramnegative og grampositive bakterier.

Spiramycin er aktivt mod *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Der er bestemt følgende mindste hæmmende koncentrationer (MIC) for spiramycin i europæiske isolater fra syge dyr indsamlet mellem 2007 og 2012:

Bakterieart	Oprindelse	Antal stammer	MIC af spiramycin (µg / ml)		
			Område	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Kvæg	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Kvæg	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kvæg	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter intramuskulær injektion absorberes spiramycin hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 3 timer. Spiramycin er en svag base, som er uioniseret og lipidopløselig, så den let gennemtrænger cellemembraner ved passiv diffusion. Spiramycin udviser svag plasmaproteinbinding. Dets fordeling i vævene er udbredt, med høje koncentrationer navnlig i bronkiesekret, lungeparenchym, alveolære makrofager, yver og mælk.

Spiramycin metaboliseres i leveren; den primære metabolit, neospiramycin, har antimikrobiel aktivitet. Spiramycin udskilles hovedsagelig gennem galden.

Mærkning:

5. DYREARTER

Kvæg.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Mastitis:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

Indlægsseddel:

4. INDIKATIONER

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

Behandling af akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

7. DYREARTER

Kvæg.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Mastitis: 30 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 100 kg kropsvægt) to gange med 24 timers mellemrum.

Luftvejsinfektioner: 100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 30 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 20 ml på hvert injektionssted. Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken. Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 24 timer eller 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskelvæv.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Mastitis:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 62 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Der må højst gives 20 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Officielle nationale og lokale politikker for brug af antibiotika bør følges ved anvendelse af produktet.

Mastitis forårsaget *S. aureus* bør behandles, når der iagttages kliniske tegn.

Der bør kun behandles akutte tilfælde af mastitis forårsaget *S. aureus*, når der er observeret kliniske tegn i mindre end 24 timer.

B. For Spirovet og relaterede navne opført i bilag I indeholdende 600 000 IE spiramycin / ml

Slet måldyrearten svin og alle oplysninger om denne art fra produktinformationen.

Produktresumé

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg.

4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.
Behandling af akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Officielle nationale og lokale politikker for brug af antibiotika bør følges ved anvendelse af produktet.

Mastitis forårsaget *S. aureus* bør behandles, når der iagttages kliniske tegn.

Der bør kun behandles akutte tilfælde af mastitis forårsaget *S. aureus*, når der er observeret kliniske tegn i mindre end 24 timer.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Mastitis: 30 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 100 kg kropsvægt) to gange med 24 timers mellemrum.

Luftvejsinfektioner: 100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 30 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken.

Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 24 timer eller 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskelvæv.

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Mastitis:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Spiramycin virker på bakteriernes proteinsyntese ved at bindes til 50S ribosomale subunits, så translokationstrinnet hæmmes. Spiramycin kan nå så høje koncentrationer i vævet, at det trænger ind i cellerne og bindes til de ribosomale 50S subunits.

Spiramycin er et antibiotikum, der virker bakteriostatisk mod *Mycoplasma*, gramnegative og grampositive bakterier.

Spiramycin er aktivt mod *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Der er bestemt følgende mindste hæmmende koncentrationer (MIC) for spiramycin i europæiske isolater fra syge dyr indsamlet mellem 2007 og 2012:

Bakterieart	Oprindelse	Antal stammer	MIC af spiramycin (µg / ml)		
			Område	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Kvæg	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Kvæg	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kvæg	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter intramuskulær injektion absorberes spiramycin hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 3 timer. Spiramycin er en svag base, som er uioniseret og lipidopløselig, så den let gennemtrænger cellemembraner ved passiv diffusion. Spiramycin udviser svag plasmaproteinbinding. Dets fordeling i vævene er udbredt med høje koncentrationer navnlig i bronkiesekret, lungeparenchym, alveolære makrofager, yver og mælk.

Spiramycin metaboliseres i leveren; den primære metabolit, neospiramycin, har antimikrobiel aktivitet. Spiramycin udskilles hovedsagelig gennem galden.

Mærkning:

5. DYREARTER

Kvæg.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Mastitis:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

Indlægsseddel:

4. INDIKATIONER

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.
Behandling af akut klinisk mastitis hos lakterende køer forårsaget spiramycinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*.

7. DYREARTER

Kvæg.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Mastitis: 30 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 100 kg kropsvægt) to gange med 24 timers mellemrum.

Luftvejsinfektioner: 100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 5 ml produkt pr. 30 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken.

Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 24 timer eller 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskeltvæv.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Mastitis:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: 13,5 dage.

Luftvejsinfektioner:

Kød og indmad: 75 dage.

Mælk: Produktet er ikke godkendt til behandling med den nødvendige dosis til luftvejssygdomme hos dyr, der producerer mælk til konsum.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Officielle nationale og lokale politikker for brug af antibiotika bør følges ved anvendelse af produktet.

Mastitis forårsaget *S. aureus* bør behandles, når der iagttages kliniske tegn.

Der bør kun behandles akutte tilfælde af mastitis forårsaget *S. aureus*, når der er observeret kliniske tegn i mindre end 24 timer.

C. For Captalin og relaterede navne opført i bilag I indeholdende 1 000 000 IE spiramycin / ml

Produktresumé

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg.

4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Officielle nationale og lokale politikker for brug af antibiotika bør følges ved anvendelse af produktet.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted. Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken. Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskelvæv.

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Kød og indmad: 68 dage.

Ikke til anvendelse hos dyr, der producerer mælk til konsum.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Spiramycin virker på bakteriernes proteinsyntese ved at bindes til 50S ribosomale subunits, så translokationstrinnet hæmmes. Spiramycin kan nå så høje koncentrationer i vævet, at det trænger ind i cellerne og bindes til de ribosomale 50S subunits.

Spiramycin er et antibiotikum, der virker bakteriostatisk mod Mycoplasma, gramnegative og grampositive bakterier.

Spiramycin er aktivt mod *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Der er bestemt følgende mindste hæmmende koncentrationer (MIC) for spiramycin i europæiske isolater fra syge dyr indsamlet mellem 2007 og 2012:

Bakterieart	Oprindelse	Antal stammer	MIC af spiramycin (µg/ml)		
			Område	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Kvæg	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Kvæg	149	4 - 512	64	128

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter intramuskulær injektion absorberes spiramycin hurtigt, og maksimal plasmakoncentration nås i løbet af 3 timer. Spiramycin er en svag base, som er uioniseret og lipidopløselig, så den let gennemtrænger cellemembraner ved passiv diffusion. Spiramycin udviser svag plasmaproteinbinding. Dets fordeling i vævene er udbredt med høje koncentrationer navnlig i bronkiesekret, lungeparenchym, alveolære makrofager, yver og mælk.

Spiramycin metaboliseres i leveren; den primære metabolit, neospiramycin, har antimikrobiel aktivitet. Spiramycin udskilles hovedsagelig gennem galden.

Mærkning:

5. DYREARTER

Kvæg.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Kød og indmad: 68 dage.

Ikke til anvendelse hos dyr, der producerer mælk til konsum.

Indlægsseddel:

4. INDIKATIONER

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*.

7. DYREARTER

Kvæg.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Til intramuskulær anvendelse.

Kropsvægten skal bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

100 000 IE spiramycin/kg kropsvægt (dvs. 1 ml produkt pr. 10 kg kropsvægt) to gange med 48 timers mellemrum.

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Hvis dette indebærer, at dosis må fordeles på to injektioner, skal disse gives på hver side af nakken.

Hvis der behøves mere end to injektioner, skal der være mindst 15 cm mellem dem, der gives på samme side af nakken.

Til den anden dosis (efter 48 timer) følges samme praksis, idet der holdes en afstand på mindst 15 cm mellem alle injektioner, der gives ved behandlingen. Denne fremgangsmåde er nødvendig for at holde de enkelte injektionssteder adskilt. Manglende overholdelse af disse anvisninger kan medføre restkoncentrationer over den fastsatte grænseværdi på 200 µg/kg for muskelvæv.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kød og indmad: 68 dage.

Ikke til anvendelse hos dyr, der producerer mælk til konsum.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr:

Der må højst gives 15 ml på hvert injektionssted.

Anvendelse af produktet skal baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale epidemiologiske oplysninger (fra den pågældende region eller det pågældende brug) om følsomheden af målbakterien. Hvis anvendelsen af produktet ikke sker i henhold til anvisningerne i produktinformationen, kan det øge forekomsten af spiramycinresistente bakterier. Officielle nationale og lokale politikker for brug af antibiotika bør følges ved anvendelse af produktet.