

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten und
Antragsteller/Inhaber der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Tierarzneimittels	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Belgien	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgien	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder
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	Injektionslösung	Rinder Schweine
Tschechische Republik	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Frankreich	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Tschechische Republik	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Frankreich	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Estland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Estland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankreich	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Tierarzneimittels	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Frankreich	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Frankreich	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder
Frankreich	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankreich	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Frankreich	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankreich	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Griechenland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Ungarn	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
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	Injektionslösung	Rinder Schweine

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Tierarzneimittels	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Irland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankreich	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Italien	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italien	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder
Italien	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italien	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italien	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Lettland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Frankreich	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Tierarzneimittels	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
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	Injektionslösung	Rinder Schweine
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Portugal	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Rumänien	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANKREICH	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Rumänien	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Frankreich	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Slowakei	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankreich	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine

Mitgliedstaat EU/EWR	Antragsteller / Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Tierarzneimittels	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart
Slowenien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankreich	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Spanien	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Spanien	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine
Vereinigtes Königreich	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Vereinigtes Königreich	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektionslösung	Rinder Schweine

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der
Packungsbeilagen**

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Suanovil 20 und zugehörige Bezeichnungen, Captalin und zugehörige Bezeichnungen sowie deren Generika (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Bei dem Tierarzneimittel Suanovil 20 Injektionslösung und dessen Generikum Spirovvet handelt es sich um Injektionslösungen, die 20 g Spiramycin pro 100 ml enthalten, was 600 000 IE Spiramycin pro ml entspricht.

Captalin Injektionslösung enthält 31,25 g Spiramycin pro 100 ml, was 1 000 000 IE Spiramycin pro ml entspricht.

Spiramycin ist ein Makrolid-Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen Mycoplasma, gramnegative und grampositive Bakterien, die zu Infektionen bei Rindern und Schweinen führen.

Das Tierarzneimittel Suanovil 20 und zugehörige Bezeichnungen erhielt in verschiedenen Mitgliedstaaten eine Zulassung zur Anwendung bei Rindern zur Behandlung und Vorbeugung von Atemwegs- und Magen-Darm-Infektionen, Mastitis, Metritis, Omphalitis und Omphalophlebitis, Arthritis und interdigitalen Abszessen in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht einmal oder zweimal im Abstand von 24 Stunden bei ausgewachsenen Rindern und 75 000 IE/kg Körpergewicht einmal oder zweimal im Abstand von 24 Stunden bei Kälbern. Bei Schweinen wurden die Tierarzneimittel zur Behandlung von Atemwegsinfektionen, Schweinehusten, atrophische Rhinitis, Infektionen aufgrund von *Streptococcus spp.*, Erysipel und Arthritis sowie zur Behandlung und Vorbeugung von Mastitis, zur Vorbeugung neonataler Infektionen bei Ferkeln und infektiöser Gastroenteritis in einer Dosis von 75 000 IE/kg Körpergewicht einmal oder zweimal im Abstand von 24 Stunden zugelassen.

Es sollte angemerkt werden, dass das Generikum, Spirovvet, in verschiedenen Mitgliedstaaten für eine beschränkte Liste von Anwendungsgebieten zugelassen wurde, d. h. nur bei ausgewachsenen Rindern zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, Mastitis, Metritis und interdigitaler Nekrobazillose in einer Dosis von 30 000 IE/kg einmal oder zweimal im Abstand von 24 Stunden. Bei Sauen wurde es zur Behandlung von Mastitis in einer Dosis von 75 000 IE/kg einmal oder zweimal im Abstand von 24 Stunden zugelassen.

Captalin Injektionslösung erhielt in verschiedenen Mitgliedstaaten eine Zulassung zur Anwendung bei Rindern zur Behandlung von Atemwegserkrankungen in einer Dosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 48 Stunden und zur Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in einer Einzeldosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht.

Aufgrund von Bedenken in Bezug auf die Wirksamkeit, die Antibiotikaresistenz und die Wartezeiten legte Deutschland der Agentur am 12. September 2012 eine Mitteilung über eine Befassung gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Suanovil 20 und zugehörige Bezeichnungen, Captalin und zugehörige Bezeichnungen sowie deren Generika vor. Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) wurde aufgefordert, unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten ein Gutachten darüber zu erstellen, welche Anwendungsgebiete, Dosisregime und Wartezeiten bei Rindern und Schweinen gelten sollten, um eine wirksame Behandlung sicherzustellen und das Risiko der Entwicklung einer Antibiotikaresistenz gegenüber Spiramycin zu senken, und die Wartezeiten für Rinder und Schweine für die betroffenen Tierarzneimittel zu harmonisieren.

2. Diskussion der verfügbaren Daten

Wirksamkeitsbedenken

Rinder (Kälber)

Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* in einer Dosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 48 Stunden

Das Anwendungsgebiet wurde durch *In-vitro*-Daten zur Empfindlichkeit in Bezug auf *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* sowie durch pharmakokinetische Daten zu Spiramycin bei dieser Zieltierart begründet, auf deren Grundlage eine detaillierte pharmakokinetische/pharmakodynamische Beurteilung (PK/PD-Beurteilung) durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurden Daten zur klinischen Wirksamkeit vorgelegt, um das oben genannte Anwendungsgebiet zu unterstützen.

Frühere und neuere *In-vitro*-Daten zur Empfindlichkeit in Bezug auf die Zielerreger wurden von einer umfassenden Anzahl an Stämmen, die von Rindern in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten stammten, abgeleitet. Obwohl die Ergebnisse verschiedener Labore nur unter Vorbehalt miteinander verglichen werden können, da unterschiedliche Methoden angewendet wurden, waren die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Spiramycin bei den entsprechenden Atemwegspathogenen, wie etwa *Pasteurella* und *Mannheimia spp.*, im Allgemeinen in einem monomodalen Muster auf der rechten Seite der MHK-Verteilungskurve mit MHK_{90} -Werten von etwa 64 µg/ml für Rinderisolate verteilt, was eine begrenzte *In-vitro*-Empfindlichkeit dieser Bakterien gegenüber Spiramycin vermuten lässt.

Die pharmakokinetischen Merkmale, die aus spezifischen Studien abgeleitet wurden, zeigten, dass mit dem Behandlungsregime im Plasma relativ niedrige Spiramycin-Spiegel (C_{max} : 6 bis 10 IE/ml, entsprechend 2 bis 3 µg/ml) erreicht wurden, während deutlich höhere Spiramycin-Spiegel bei bronchoalveolärer Lavage (das 4- bis 5-Fache der Plasmaspiegel) und in Lungengewebe (das 100-Fache der Plasmaspiegel) festgestellt wurden. Die Spiegel in der Lunge, die nach dieser Behandlung bestimmt wurden, erreichten ein Vielfaches der entsprechenden Plasmaspiegel ab 4 Stunden nach der Injektion und es wurden 32 Stunden lang nach einer Einzelinjektion hohe Spiegel aufrechterhalten. Besonders hohe Spiramycin-Spiegel wurden in Lungen-Makrophagen festgestellt. Die Spiramycin-Spiegel in Gewebe und Flüssigkeiten erhöhten sich weiter, wenn Spiramycin nach 48 Stunden ein zweites Mal injiziert wurde.

Anhand der oben genannten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten wurde eine detaillierte PK/PD-Beurteilung durchgeführt, die auf zwei Parametern beruhte: $T > MHK$ (Zeit, in der die Konzentration die MHK überschreitet), die für zeitabhängige Antibiotika wie Makrolide empfohlen wird, sowie die AUC/MHK (Fläche unter der Kurve im Verhältnis zur MHK), die für spezifische Makrolide, wie etwa Azithromycin, empfohlen wird. In einem Worst-Case-Szenario wurde ein AUC/MHK -Verhältnis von 100 bis 125 Stunden als Ziel für Spiramycin vorgeschlagen.

Anhand dieser Konzepte wurde geschlussfolgert, dass die Spiramycin-Spiegel in Lungen, in Makrophagen und bei bronchoalveolärer Lavage auf Grundlage der PK/PD-Überlegungen bei Rindern nach 2 Injektionen in einer Dosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht im Abstand von 48 Stunden die Atemwegspathogene mit MHK von bis zu 128 µg/ml erreichten. Es wird angenommen, dass das pharmakokinetische Profil von Spiramycin bei Kälbern im Vergleich zu Rindern ähnlich oder noch besser sein würde.

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Rindern wurden verschiedene angemessene klinische Studien aus den Jahren 1988 und 1989 vorgelegt, in denen eine Dosierung von 100 000 IE/kg Körpergewicht einmal oder zweimal im Abstand von 48 Stunden untersucht wurde. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit von Spiramycin mit Negativkontrollen oder anderen Antibiotika, die in diesen

Anwendungsgebieten bereits zugelassen waren (Oxytetracyclin und Tylosin), verglichen. Spiramycin erwies sich im Vergleich zu den Positivkontrollen als wirksamer und zeigte eine niedrigere Rückfallrate.

Laktierende Kühe

Behandlung akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind, in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Das Anwendungsgebiet wurde durch *In-vitro*-Daten zur Empfindlichkeit in Bezug auf Stämme von *Staphylococcus aureus* sowie durch pharmakokinetische Daten zu Spiramycin bei dieser Zieltierart begründet, auf deren Grundlage eine detaillierte PK/PD-Beurteilung durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurden Daten zur klinischen Wirksamkeit vorgelegt, um das oben genannte Anwendungsgebiet zu unterstützen.

Daten aus klinischen Überwachungsprogrammen (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) zeigen, dass ein beachtlicher Anteil an für Mastitis bei Rindern verantwortlichen Stämmen von *S. aureus* gegenüber Spiramycin *in vitro* mit MHK₅₀ von 4 µg/ml und MHK₉₀ von 8 µg/ml empfindlich waren. Es wurde eine begrenzte resistente Population bei über 64 µg/ml beobachtet. Das MHK-Verteilungsmuster hat sich während der letzten Jahre nicht deutlich verändert.

Die pharmakokinetischen Merkmale von Spiramycin in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht wurden in einer Studie untersucht. Die pharmakokinetischen Merkmale, die aus dieser Studie abgeleitet wurden, zeigen, dass mit dem Behandlungsregime im Plasma relativ niedrige Spiramycin-Spiegel (C_{max}: 1,44 IE/ml, entsprechend 0,45 µg/ml) erreicht wurden, während in Milch deutlich höhere Spiramycin-Spiegel (das 50-Fache der Plasmaspiegel) festgestellt wurden.

Anhand der oben genannten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten wurde eine detaillierte PK/PD-Beurteilung durchgeführt, die auf zwei Parametern beruhte: T>MHK, die für zeitabhängige Antibiotika wie Makrolide empfohlen wird, sowie die AUC/MHK, die für spezifische Makrolide, wie etwa Azithromycin, empfohlen wird.

Die klinischen Daten zu Mastitis bei Rindern bestanden hauptsächlich aus einer experimentellen Studie zu durch *S. aureus* verursachter Mastitis, bei der ein Infektionsstamm mit einer Spiramycin-MHK von 4 µg/ml verwendet wurde. Trotz mehrerer Einschränkungen, insbesondere der kleinen Anzahl an Tieren und der kurzen (14-tägigen) Beobachtungsphase, wurde die Studie als angemessen erachtet, um das Anwendungsgebiet der „akuten durch *S. aureus* verursachten Mastitis“ zu begründen, da die Ergebnisse für den primären Endpunkt (eine bakteriologische Heilung wurde bei 7 von 8 Versuchskühen, aber bei keiner der 9 Kontrollkühe erreicht) und einige der sekundären Endpunkte (insbesondere die somatische Zellzahl) überzeugend waren. Die Daten waren jedoch nicht geeignet, um die Anwendungsgebiete der subklinischen oder chronischen Mastitis oder der Mastitis aufgrund von anderen Bakterien, wie etwa *S. uberis*, zu unterstützen.

Andere Anwendungsgebiete bei Rindern und alle Anwendungsgebiete bei Schweinen

Es liegen unzureichende oder keine Daten für die anderen Anwendungsgebiete oder Dosisregime bei Rindern (d. h. Metritis, enterische Infektionen, Omphalitis, Omphalophlebitis, Arthritis, interdigitale Abszesse) bzw. für die Anwendungsgebiete bei Schweinen vor.

Antibiotikaresistenz

In Bezug auf Atemwegspathogene, wie etwa *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*, sind die *In-vitro*-MHK-Werte von Spiramycin im Allgemeinen hoch. Ihr monomodales Verteilungsmuster weist allerdings auf keine relevante resistente Fraktion hin. Der Vergleich früherer MHK-Daten mit neueren MHK-Daten wird zudem durch die unterschiedlichen verwendeten Labormethoden und die

Tatsache, dass für die Veterinärmedizin keine validierten Grenzwerte existieren, erschwert. Daher kann das Risiko für die Entwicklung einer Resistenz bei diesen Bakterien derzeit nicht vollständig bewertet werden.

In Bezug auf Mastitiserreger bei Rindern, wie etwa *S. aureus* und *S. uberis*, besteht bereits ein resistenter Anteil an Stämmen, wie aus neuen Überwachungsprogrammen hervorgeht. Während diese Fraktion bei *S. aureus* weniger als 10 % der untersuchten Stämme ausmachte, wies das trimodale MHK-Verteilungsmuster, das für *S. uberis* erhalten wurde, darauf hin, dass neben der empfindlichen Fraktion 10 % der untersuchten Stämme eine mittlere Empfindlichkeit aufwiesen und 20 % resistent waren.

Wartezeiten

Suanovil 20

Auf der Wirksamkeitsbeurteilung beruhend beträgt die empfohlene Dosis bei Atemwegsinfektionen bei Rindern 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden.

Die empfohlene Dosis bei akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind, beträgt 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 24 Stunden.

Es liegen für ausgewachsene Rinder Studien zum Abbau der Rückstände vor, die für eine Dosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 48 Stunden intramuskulär durchgeführt wurden. Die Festlegung der Wartezeiten beruhte auf der besser durchgeführten und zuverlässigsten Studie. Die statistische Analyse¹ ergab anhand des Abbaus der Rückstände an der Injektionsstelle eine Wartezeit von 52 Tagen. Da die Beurteilung jedoch einige Mängel aufdeckte, wie etwa keine Proben der Umgebung der Injektionsstelle bei ausgewachsenen Rindern, wurde es als notwendig erachtet, den alternativen Ansatz¹ anzuwenden und eine 20-prozentige Sicherheitsspanne zu addieren. Somit wird eine Wartezeit von 62 Tagen für Fleisch und Innereien empfohlen. Das maximal zu injizierende Volumen beträgt 20 ml pro Injektionsstelle, da dies das maximal verabreichte Volumen in der Studie zum Abbau der Rückstände war.

Auf Grundlage einer Studie zum Abbau der Rückstände, die gemäß der aktuellen Empfehlung² zur Bestimmung von Wartezeiten für Milch durchgeführt wurde, kann für Milch eine Wartezeit von 27 Melkungen (13,5 Tage) empfohlen werden. Diese Wartezeit gilt für Suanovil 20, das in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreicht wird.

Da keine Studie zum Abbau der Rückstände nach Verabreichung von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden vorgelegt wurde, wird für Milch für dieses Dosisregime keine Wartezeit empfohlen. Daher sollte Suanovil 20 nicht zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, angewendet werden.

Spirovet

Auf der Wirksamkeitsbeurteilung beruhend beträgt die empfohlene Dosis bei Atemwegsinfektionen bei Rindern 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden.

Die empfohlene Dosis bei akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind, beträgt 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 24 Stunden.

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

Spirovet hat sich als bioäquivalent mit Suanovil 20 erwiesen und somit können die Zeiten für die Rückstandespiegel bei Muskelfleisch außerhalb der Injektionsstelle, Leber, Fett, Nieren und Milch bei beiden Tierarzneimitteln als übereinstimmend erachtet werden. Allerdings sind gemäß den Leitlinien des CVMP zur Durchführung von Bioäquivalenzstudien zu Tierarzneimitteln (EMA/CVMP/016/00)³ tierarzneimittelspezifische Daten erforderlich, um das Profil des Abbaus der Rückstände an der Injektionsstelle zu bestimmen.

Eine Studie wurde in der empfohlenen Dosis von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 48 Stunden durchgeführt. Sie zeigte, dass die Rückstände im Muskel an der Injektionsstelle noch an Tag 49 nach der Behandlung über der Rückstandshöchstmenge für Muskeln (200 µg/kg) lagen. Die statistische Analyse ergab eine Wartezeit für Fleisch und Innereien vom Rind von 75 Tagen. Diese Wartezeit gilt nach der Verabreichung von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 48 Stunden. Das maximal zu injizierende Volumen beträgt 15 ml pro Injektionsstelle, da dies das maximal verabreichte Volumen in der Studie zum Abbau der Rückstände war.

Es wurden keine Daten zum Abbau von Rückständen in Milch nach der Verabreichung von Spirovet in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 24 Stunden vorlegt. Da Spirovet jedoch mit Suanovil 20 bioäquivalent ist, kann die gleiche Wartezeit von 27 Melkungen (13,5 Tage) empfohlen werden. Diese Wartezeit gilt für Spirovet, das in einer Dosis von 30 000 IE/kg Körpergewicht zweimal im Abstand von 24 Stunden intramuskulär verabreicht wird.

Da keine Studie zum Abbau der Rückstände nach Verabreichung von 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden vorgelegt wurde, wird für Milch für dieses Dosisregime keine Wartezeit empfohlen. Daher sollte Spirovet nicht zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, angewendet werden.

Captalin

Die empfohlene Dosis beträgt bei Atemwegsinfektionen bei Rindern 100 000 IE/kg Körpergewicht zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden.

Eine Studie, die zur empfohlenen Dosis durchgeführt wurde, zeigte, dass die Rückstände im Muskel an der Injektionsstelle an Tag 52 unterhalb der Rückstandshöchstmenge (200 µg/kg) lagen. Da die Studie Mängel aufwies (keine Daten für Gewebe außer von der Injektionsstelle und bei einigen Proben waren die Rückstände in der Umgebung der Injektionsstelle höher als im Zentrum der Injektionsstelle), wurde es als notwendig erachtet, den alternativen Ansatz anzuwenden und eine 30-prozentige Sicherheitsspanne zu addieren, was eine Wartezeit für Fleisch und Innereien vom Rind von 68 Tagen ergab. Das maximal zu injizierende Volumen beträgt 15 ml pro Injektionsstelle, da dies das maximal verabreichte Volumen in der Studie zum Abbau der Rückstände war.

Es wurde keine Studie zum Abbau von Rückständen in Milch vorlegt. Daher besteht keine Empfehlung zur Wartezeit für Milch. Aus diesem Grund sollte Captalin nicht bei Tieren angewendet werden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Insgesamt wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller betroffenen Tierarzneimittel als positiv erachtet, sofern ihre Anwendung auf die Behandlung von Atemwegsinfektionen bei Rindern aufgrund von empfindlichen Stämmen von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica* in einer Dosis von 100 000 IE/kg zweimal intramuskulär im Abstand von 48 Stunden begrenzt wird.

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

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Suanovil 20 und Spirovvet wird als positiv erachtet, sofern ihre Anwendung bei der Behandlung von Mastitis bei Rindern auf die Behandlung von akuter Mastitis aufgrund von empfindlichen Stämmen von *S. aureus* in einer Dosis von 30 000 IE/kg zweimal intramuskulär im Abstand von 24 Stunden begrenzt wird.

Es liegen unzureichende oder keine Daten für die anderen Anwendungsgebiete oder Dosisregime bei Rindern (d. h. Metritis, enterische Infektionen, Omphalitis, Omphalophlebitis, Arthritis, interdigitale Abszesse) bzw. für die Anwendungsgebiete bei Schweinen vor. Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis in diesen Anwendungsgebieten bei Rindern und allen Anwendungsgebieten bei Schweinen als negativ erachtet. Folglich sollten diese Anwendungsgebiete/Dosisregime bei Rindern sowie die Zieltierart Schwein aus den Produktinformationen gestrichen werden.

Die Wartezeiten für Fleisch und Milch von Rindern sollten wie vorgeschlagen geändert werden, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Qualität, Sicherheit bei der Zieltierart, Anwendersicherheit und Umweltrisiken wurden in diesem Befassungsverfahren nicht beurteilt.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis der Tierarzneimittel, die Gegenstand dieses Verfahrens sind, wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen in den Produktinformationen (siehe Anhang III) als positiv eingestuft.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf Grundlage der verfügbaren Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Anwendungsgebiete gemäß Anhang III begründet wurden.
- Auf Grundlage der verfügbaren Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass alle anderen Anwendungsgebiete und Dosisregime bei Rindern und alle Anwendungsgebiete bei Schweinen aus den Produktinformationen gestrichen werden sollten.
- Auf Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau der Rückstände bei Rindern kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.
- Der CVMP war der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Tierarzneimittel (siehe Anhang I) vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen insgesamt positiv ist –

empfahl der CVMP Änderungen an den Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Suanovil 20 und zugehörige Bezeichnungen, Captalin und zugehörige Bezeichnungen sowie deren Generika, um die Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilagen gemäß Anhang III zu ändern.

Anhang III

**Änderungen der entsprechenden Abschnitte der
Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilagen**

A. Für Suanovil 20 und zugehörige Bezeichnungen in Anhang I mit 600 000 IE Spiramycin pro ml

Die Zieltierart Schwein und alle Informationen mit Bezug zu dieser Tierart aus den Produktinformationen streichen.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.1 Zieltierart(en)

Rinder

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

Zur Behandlung akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Mastitis aufgrund von *S. aureus* sollte behandelt werden, sobald klinische Zeichen beobachtet werden. Nur akute Fälle von Mastitis aufgrund von *S. aureus* mit klinischen Zeichen, die seit weniger als 24 Stunden beobachtet werden, sollten behandelt werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Mastitis: 30 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Atemwegsinfektionen: 100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreichen. Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 24 oder 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung

verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

4.11 Wartezeit(en)

Mastitis:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spiramycin wirkt auf die bakterielle Proteinsynthese, indem es an die 50S ribosomalen Untereinheiten bindet und so den Translokationsschritt hemmt. Spiramycin kann so hohe Gewebekonzentrationen erreichen, dass es in der Lage ist, in die Zellen einzutreten und an die 50S ribosomalen Untereinheiten zu binden.

Spiramycin ist ein Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen Mycoplasma, gramnegative und grampositive Bakterien.

Spiramycin ist wirksam gegen *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Die folgenden Mindesthemmkonzentrationen (MHK) wurden für Spiramycin anhand von europäischen Isolaten, die zwischen 2007 und 2012 von erkrankten Tieren erhalten wurden, bestimmt:

Bakterienspezies	Herkunft	Anzahl der Stämme	MHK von Spiramycin (µg / ml)		
			Bereich	MHK ₅₀	MHK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rinder	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rinder	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rinder	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Injektion wird Spiramycin schnell resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 3 Stunden erreicht. Spiramycin ist eine schwache Base, nicht ionisiert und fettlöslich und passiert durch passive Diffusion leicht die Zellmembran. Spiramycin bindet schwach an Plasmaproteine. Seine Gewebeverteilung ist extensiv mit hohen Konzentrationen insbesondere in Bronchialsekreten, Lungenparenchym, Alveolarmakrophagen, Eutern und Milch. Spiramycin wird in der Leber verstoffwechselt. Sein Hauptmetabolit, Neospiramycin, besitzt eine antimikrobielle Wirkung.

Spiramycin wird hauptsächlich über Gallenausscheidungen ausgeschieden.

Etikettierung:

5. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. WARTEZEIT

Mastitis:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Gebrauchsinformation:

4. ANWENDUNGSGEBIETE

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

Zur Behandlung akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind.

7. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Mastitis: 30 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Atemwegsinfektionen: 100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreichen. Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 24 oder 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung

verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

10. WARTEZEIT

Mastitis:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 62 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Mastitis aufgrund von *S. aureus* sollte behandelt werden, sobald klinische Zeichen beobachtet werden. Nur akute Fälle von Mastitis aufgrund von *S. aureus* mit klinischen Zeichen, die seit weniger als 24 Stunden beobachtet werden, sollten behandelt werden.

B. Für Spirovet und zugehörige Bezeichnungen in Anhang I mit 600 000 IE Spiramycin pro ml

Die Zieltierart Schwein und alle Informationen mit Bezug zu dieser Tierart aus den Produktinformationen streichen.

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.1 Zieltierart(en)

Rinder.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

Zur Behandlung akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Mastitis aufgrund von *S. aureus* sollte behandelt werden, sobald klinische Zeichen beobachtet werden. Nur akute Fälle von Mastitis aufgrund von *S. aureus* mit klinischen Zeichen, die seit weniger als 24 Stunden beobachtet werden, sollten behandelt werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Mastitis: 30 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Atemwegsinfektionen: 100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 24 oder 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

4.11 Wartezeit(en)

Mastitis:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spiramycin wirkt auf die bakterielle Proteinsynthese, indem es an die 50S ribosomalen Untereinheiten bindet und so den Translokationsschritt hemmt. Spiramycin kann so hohe Gewebekonzentrationen erreichen, dass es in der Lage ist, in die Zellen einzutreten und an die 50S ribosomalen Untereinheiten zu binden.

Spiramycin ist ein Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen Mycoplasma, gramnegative und grampositive Bakterien.

Spiramycin ist wirksam gegen *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Die folgenden Mindesthemmkonzentrationen (MHK) wurden für Spiramycin anhand von europäischen Isolaten, die zwischen 2007 und 2012 von erkrankten Tieren erhalten wurden, bestimmt:

Bakterienspezies	Herkunft	Anzahl der Stämme	MHK von Spiramycin (µg / ml)		
			Bereich	MHK ₅₀	MHK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rinder	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rinder	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rinder	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Injektion wird Spiramycin schnell resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 3 Stunden erreicht. Spiramycin ist eine schwache Base, nicht ionisiert und fettlöslich und passiert durch passive Diffusion leicht die Zellmembran. Spiramycin bindet schwach an Plasmaproteine. Seine Gewebeverteilung ist extensiv mit hohen Konzentrationen insbesondere in Bronchialsekreten, Lungenparenchym, Alveolarmakrophagen, Euter und Milch.

Spiramycin wird in der Leber verstoffwechselt. Sein Hauptmetabolit, Neospiramycin, besitzt eine antimikrobielle Wirkung.

Spiramycin wird hauptsächlich über Gallenausscheidungen ausgeschieden.

Etikettierung:

5. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. WARTEZEIT

Mastitis:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Gebrauchsinformation:

4. ANWENDUNGSGEBIETE

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

Zur Behandlung akuter klinischer Mastitis bei laktierenden Kühen aufgrund von Stämmen von *Staphylococcus aureus*, die gegenüber Spiramycin empfindlich sind.

7. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

Mastitis: 30 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 24 Stunden.

Atemwegsinfektionen: 100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 5 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 24 oder 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung

verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

10. WARTEZEIT

Mastitis:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: 13,5 Tage.

Atemwegsinfektionen:

Essbare Gewebe: 75 Tage.

Milch: Im Falle einer Behandlung in der für Atemwegsinfektionen erforderlichen Dosis ist das Tierarzneimittel nicht zur Anwendung bei Tieren zugelassen, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

Mastitis aufgrund von *S. aureus* sollte behandelt werden, sobald klinische Zeichen beobachtet werden.

Nur akute Fälle von Mastitis aufgrund von *S. aureus* mit klinischen Zeichen, die seit weniger als 24 Stunden beobachtet werden, sollten behandelt werden.

C. Für Captalin und zugehörige Bezeichnungen in Anhang I mit 1 000 000 IE Spiramycin pro ml

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

4.1 Zieltierart(en)

Rinder.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml des Tierarzneimittels pro 10 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen. Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

4.11 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 68 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Spiramycin wirkt auf die bakterielle Proteinsynthese, indem es an die 50S ribosomalen Untereinheiten bindet und so den Translokationsschritt hemmt. Spiramycin kann so hohe Gewebekonzentrationen erreichen, dass es in der Lage ist, in die Zellen einzutreten und an die 50S ribosomalen Untereinheiten zu binden.

Spiramycin ist ein Antibiotikum mit bakteriostatischer Wirkung gegen Mycoplasma, gramnegative und grampositive Bakterien.

Spiramycin ist wirksam gegen *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Die folgenden Mindesthemmkonzentrationen (MHK) wurden für Spiramycin anhand von europäischen Isolaten, die zwischen 2007 und 2012 von erkrankten Tieren erhalten wurden, bestimmt:

Bakterienspezies	Herkunft	Anzahl der Stämme	MHK von Spiramycin (µg / ml)		
			Bereich	MHK ₅₀	MHK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rinder	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rinder	149	4 - 512	64	128

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Injektion wird Spiramycin schnell resorbiert und die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 3 Stunden erreicht. Spiramycin ist eine schwache Base, nicht ionisiert und fettlöslich und passiert durch passive Diffusion leicht die Zellmembran. Spiramycin bindet schwach an Plasmaproteine. Seine Gewebeverteilung ist extensiv mit hohen Konzentrationen insbesondere in Bronchialsekreten, Lungenparenchym, Alveolarmakrophagen, Euter und Milch. Spiramycin wird in der Leber verstoffwechselt. Sein Hauptmetabolit, Neospiramycin, besitzt eine antimikrobielle Wirkung.

Spiramycin wird hauptsächlich über Gallenausscheidungen ausgeschieden.

Etikettierung:

5. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. WARTEZEIT

Essbare Gewebe: 68 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Gebrauchsinformation:

4. ANWENDUNGSGEBIETE

Zur Behandlung von Atemwegsinfektionen aufgrund von *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*.

7. ZIELTIERART(EN)

Rinder.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine Unterdosierung zu vermeiden, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden.

100 000 IE Spiramycin pro kg Körpergewicht (d. h. 1 ml des Tierarzneimittels pro 10 kg Körpergewicht) zweimal im Abstand von 48 Stunden.

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Wenn dies bedeutet, dass die Dosis auf zwei Injektionen verteilt werden muss, sollten die Injektionen auf entgegengesetzten Seiten des Nackens verabreicht werden. Wenn mehr als zwei Injektionen erforderlich sind, sollte ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen den Injektionen, die auf der gleichen Seite des Nackens verabreicht werden, eingehalten werden.

Bei der zweiten Dosis (nach 48 Stunden) sollte in der gleichen Weise vorgegangen werden, um sicherzustellen, dass ein Abstand von mindestens 15 cm zwischen allen als Teil der Behandlung verabreichten Injektionen eingehalten wird. Dieses Vorgehen ist notwendig, damit die einzelnen Injektionsstellen voneinander getrennt liegen. Eine Nichteinhaltung dieser Anweisungen kann zu Rückständen über der festgelegten Rückstandshöchstmenge von 200 µg/kg für Muskeln führen.

10. WARTEZEIT

Essbare Gewebe: 68 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Nicht mehr als 15 ml pro Injektionsstelle verabreichen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einem Empfindlichkeitstest der vom Tier isolierten Bakterien beruhen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene) epidemiologischen Informationen zur Empfindlichkeit der Zielbakterie beruhen. Eine von der Gebrauchsanweisung in den Produktinformationen abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Spiramycin resistent sind, erhöhen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind offizielle, nationale und regionale Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.