

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista ja myyntiluvan hakijoista / haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläin- lajit
Belgia	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgia	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bulgaria	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	Injektioneste	Naudat Siat
Tšekki	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Ranska	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Tšekki	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Ranska	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Viro	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Viro	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Ranska	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläin- lajit
Ranska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Ranska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat
Ranska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Ranska	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Ranska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Ranska	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Kreikka	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Unkari	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Unkari	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Unkari	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläin- lajit
Irlanti	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Ranska	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Italia	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italia	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat
Italia	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italia	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Latvia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Liettua	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Ranska	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläin- lajit
Portugali	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 Portugali	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Portugali	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores 1495-131 Algés Portugali	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Romania	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex RANSKA	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Romania	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Ranska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Slovakia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Ranska	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Slovenia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Ranska	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija / haltija	Valmisteen nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläin- lajit
Espanja	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Espanja	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat
Yhdistynyt kuningas- kunta	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Yhdistynyt kuningaskunta	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Injektioneste	Naudat Siat

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteiden muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta Suanovil 20 ja valmisteen muita kauppanimiä, valmistetta Captalin ja valmisteen muita kauppanimiä sekä vastaavia geneerisiä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Eläinlääkkeet nimeltä Suanovil 20 ja geneerinen valmiste Spirovet ovat liuoksia injektiota varten. Ne sisältävät 20 g spiramysiiniä 100 millilitraa kohden, mikä vastaa 600 000 IU:ta spiramysiiniä millilitraa kohden.

Captalin, liuos injektiota varten, sisältää 31,25 g spiramysiiniä 100:aa millilitraa kohden, mikä vastaa 1 000 000 IU:ta spiramysiiniä millilitraa kohden.

Spiramysiini on makrolidiantibiootti, jolla on bakteriostaattinen vaikutus mykoplasma bakteereihin, gramnegatiivisiin ja grampositiivisiin bakteereihin, jotka aiheuttavat infektioita naudoilla ja sioilla.

Eläinlääke Suanovil 20 ja valmisteen muut kauppanimet on hyväksytty useassa jäsenvaltiossa nautojen hengitystieinfektioiden, maha-suolikanavan infektioiden, utaretulehduksen, kohtutulehduksen, napatulehduksen, napalaskimotulehduksen, niveltulehduksen ja sorkkavälin märkäpesäkkeiden hoitoon ja ehkäisyyn. Täysi-ikäisten nautojen hyväksytty annos on 30 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 24 tunnin välein ja vasikoiden hyväksytty annos on 75 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 24 tunnin välein. Sioille nämä valmisteet on hyväksytty hengitystieinfektioiden, porsasyskän, atrofisen nuhan, *Streptococcus*-lajien aiheuttamien infektioiden, ruusun ja niveltulehduksen hoitoon, nisätulehduksen hoitoon ja ehkäisyyn sekä vastasyntyneiden porsaiden infektioiden ja infektion aiheuttaman maha-suolitulehduksen ehkäisyyn. Hyväksytty annos on 75 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 24 tunnin välein.

On merkille pantavaa, että geneerinen valmiste Spirovet on hyväksytty useissa jäsenvaltiossa rajattuihin käyttöaiheisiin, kuten esimerkiksi ainoastaan täysi-ikäisten nautojen hengityselinsairauden, utaretulehduksen, kohtutulehduksen ja sorkkavälin nekrobasilloosin hoitoon. Hyväksytty annos on 30 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 24 tunnin välein. Emakoilla valmiste on hyväksytty nisätulehduksen hoitoon, ja hyväksytty annos on 75 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 24 tunnin välein.

Captalin, liuos injektiota varten, on hyväksytty useassa jäsenvaltiossa nautojen hengityselinsairauden hoitoon annoksella 100 000 IU painokiloa kohden kahdesti 48 tunnin välein ja ryhmälääkitykseen hengityselinsairauksia vastaan kerta-annoksena 100 000 IU painokiloa kohden.

Tehoon, mikrobilääkeresistenssiin ja varoaikoihin liittyvien huolenaiheiden vuoksi Saksa esitti 12. syyskuuta 2012 Euroopan lääkevirastolle pyynnön direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisesta menettelystä, joka koskee Suanovil 20 -valmistetta ja valmisteen muita kauppanimiä, Captalin-valmistetta ja sen muita kauppanimiä ja vastaavia geneerisiä valmisteita. Eläinlääkekomiteaa (CVMP) pyydettiin antamaan lausunto nautojen ja sikojen osalta käyttöaiheista, annostusohjelmista ja varoajoista, jotta tehokas hoito voidaan varmistaa ja mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä spiramysiiniä kohtaan voidaan pienentää käytettävissä olevien tietojen perusteella ja jotta kyseisiä valmisteita koskevat nautojen ja sikojen varoajat voidaan yhdenmukaistaa.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Tehoon liittyvät huolenaiheet

Naudat (vasikat)

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito annostuksella 100 000 IU painokiloa kohden kahdesti 48 tunnin välein.

Käyttöaihe vahvistettiin *Pasteurella multocida* ja *Mannheimia haemolytica* koskevilla *in vitro* -herkkyystiedoilla ja kohde-eläinlajeja koskevilla spiramysiinin farmakokineettisillä tiedoilla, joiden perusteella on tehty yksityiskohtainen farmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi. Lisäksi edellä mainitun käyttöaiheen tueksi on esitetty kliinistä tehoa koskevia tietoja.

Kohdepatogeeniä koskevat varhaisemmat ja tuoreemmat *in vitro* -herkkyystiedot on saatu suuresta määrästä kantoja, joita on kerätty naudoilta useissa EU:n jäsenvaltioissa. Vaikka eri laboratorioiden tuloksien vertailussa on noudatettava varovaisuutta, sillä käytetyt menetelmät poikkeavat toisistaan, asiaan liittyvien hengitystiepatogeenien, kuten *Pasteurella*- ja *Mannheimia*-lajien, osalta spiramysiinin pienimpien kasvua estävien pitoisuuksien (MIC) jakauma oli yksihuippuinen MIC-jakaumakäyrän oikealla puolella. Nautojen isolaattien MIC₉₀-arvot olivat noin 64 µg/ml, mikä viittaa siihen, että nämä bakteerit ovat herkkiä spiramysiinille *in vitro*.

Erityistutkimusten perusteella saadut farmakokineettiset ominaisuudet osoittivat, että spiramysiinin pitoisuudet plasmassa olivat suhteellisen matalia (C_{max}: 6–10 IU/ml, mikä vastaa 2–3:aa µg/ml) hoito-ohjelman jälkeen, mutta spiramysiinipitoisuudet olivat huomattavasti korkeampia keuhkokuuhtelunäytteissä (4–5 kertaa suurempia kuin pitoisuudet plasmassa) ja keuhkokudoksessa (100 kertaa suurempia kuin pitoisuudet plasmassa). Tämän hoito-ohjelman jälkeen määritetyt pitoisuudet keuhkoissa olivat moninkertaisia vastaaviin plasmapitoisuuksiin nähden 4 tunnin kuluessa injektioista ja pysyivät korkealla tasolla 32 tuntia yksittäisen injektion jälkeen. Erityisen korkeita spiramysiinipitoisuuksia määritettiin keuhkomakrofageissa. Spiramysiinin pitoisuudet kudoksissa ja nesteissä nousivat entisestään, kun 48 tunnin kuluttua annettiin toinen spiramysiini-injektio.

Edellä mainittujen farmakodynaamisten ja farmakokineettisten tietojen perusteella tehtiin yksityiskohtainen farmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi, joka perustui kahteen parametriin: $T > MIC$ (aika, jolloin pitoisuus ylittää MIC-arvon), jota suositellaan käytettäväksi ajasta riippuvaisille antibiooteille, kuten makrolideille, ja AUC/MIC (käyrän alle jäävä pinta-ala / MIC), jota suositellaan käytettäväksi spesifeille makrolideille, kuten atsitromysiinille. Pahimman mahdollisen tilanteen skenaariossa spiramysiinin AUC/MIC-suhteeksi on ehdotettu 100–125 tuntia.

Näitä konsepteja soveltamalla on farmakokineettisten/farmakodynaamisten seikkojen perusteella päätelty, että kun naudoille annettiin kaksi injektiota (100 000 IU painokiloa kohden) 48 tunnin välein, spiramysiinin pitoisuudet keuhkoissa, makrofageissa ja keuhkokuuhtelunäytteissä saavuttivat hengitystiepatogeenien MIC-arvot (enintään 128 µg/ml). Spiramysiinin farmakokineettisen profiilin odotetaan olevan vasikoilla vastaava kuin naudoilla tai jopa sitä suotuisampi.

Nautojen hengityselinsairauksien hoidosta on esitetty asianmukaiset kliiniset tutkimukset vuosilta 1988 ja 1989. Annostusohjelmana oli 100 000 IU painokiloa kohden kerran tai kahdesti 48 tunnin välein. Näissä tutkimuksissa spiramysiinin tehoa verrattiin negatiivisiin kontroleihin tai muihin kyseisiin käyttöaiheisiin hyväksyttyihin antibiootteihin (oksitetrasykliiniin ja tylosiiniin). Spiramysiini osoittautui tehokkaammaksi, ja relapsimäärä oli pienempi kuin positiivisten kontrollien.

Lypsävät lehmät

Spiramysiinille herkkien Staphylococcus aureus- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoitoon annostuksella 30 000 IU painokiloa kohden kahdesti 24 tunnin välein.

Tämä käyttöaihe vahvistettiin *Staphylococcus aureus* -kantoja koskevilla *in vitro* -herkkyystiedoilla ja kohde-eläinlajeja koskevilla farmakokineettisillä tiedoilla, joiden perusteella on tehty yksityiskohtainen farmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi. Lisäksi edellä mainitun käyttöaiheen tueksi on esitetty kliinistä tehoa koskevia tietoja.

Kliinisten seurantaohjelmien (VetPath I: 1997–2004, VetPath III: 2007–2012) tiedot osoittavat, että merkittävä osa nautojen utaretulehdusta aiheuttavista *S. aureus* -kannoista oli herkkiä spiramysiinille *in vitro*. MIC₅₀ oli 4 µg/ml ja MIC₉₀ 8 µg/ml. Vähäinen resistentti populaatio havaittiin, kun arvo oli yli 64 µg/ml. MIC-jakauman malli ei ole muuttunut merkittävästi viime vuosina.

Spiramysiinin farmakokineettisiä ominaisuuksia, kun annos oli 30 000 IU painokiloa kohden, on tutkittu yhdessä tutkimuksessa. Tästä tutkimuksesta saadut farmakokineettiset ominaisuudet osoittavat, että hoito-ohjelmassa saavutettiin suhteellisen alhainen spiramysiinin pitoisuus plasmassa (C_{max}: 1,44 IU/ml, mikä vastaa 0,45:tä µg/ml), mutta maidossa saavutettiin merkittävästi suurempi spiramysiinipitoisuus (50 kertaa suurempi kuin pitoisuus plasmassa).

Edellä mainittujen farmakodynaamisten ja farmakokineettisten tietojen perusteella tehtiin yksityiskohtainen farmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi, joka perustui kahteen parametriin: $T > MIC$, jota suositellaan käytettäväksi ajasta riippuvaisille antibiooteille, kuten makrolideille, ja AUC/MIC, jota suositellaan käytettäväksi spesifeille makrolideille, kuten atsitromysiinille.

Nautojen utaretulehdusta koskevat kliiniset tiedot koostuivat pääosin kokeellisesta *S. aureus* -utaretutkimuksesta, jossa altistuskannan MIC-arvo spiramysiinille oli 4 µg/ml. Vaikka tutkimuksessa oli useita puutteita, erityisesti eläinten pieni määrä ja havaintojakson lyhyys (14 vrk), sitä pidettiin riittävänä perusteena käyttöaiheelle akuutti *S. aureuksen* aiheuttama utaretulehdus, sillä tulokset, jotka koskivat ensisijaista päätetapahtumaa (bakteriologinen paraneminen saavutettiin seitsemällä testilehmällä kahdeksasta, mutta ei yhdelläkään yhdeksästä verrokkilehmästä) ja joitakin toissijaisia päätetapahtumia (erityisesti somaattisten solujen määrää), olivat vakuuttavia. Tiedot eivät kuitenkaan tukeneet riittävästi subkliinistä tai kroonista utaretulehdusta tai muiden bakteereiden, kuten *S. uberiksen*, aiheuttamaa utaretulehdusta.

Muut nautoja koskevat käyttöaiheet ja kaikki sikoja koskevat käyttöaiheet

Tietoja ei ole saatavissa riittävästi tai lainkaan muista nautoja koskevista käyttöaiheista (kohtutulehdus, suolistoinfektiot, napatulehdus, napalaskimotulehdus, niveltulehdus ja sorkkavälin märkäpesäkkeet) ja annostusohjelmista. Tämä pätee myös kaikkiin sikoja koskeviin käyttöaiheisiin.

Mikrobilääkeresistenssi

Nautojen hengitystiepatogeenien, kuten *Pasteurella multocida* ja *Mannheimia haemolytica*, *in vitro* MIC-arvot spiramysiinille ovat yleisesti suuria, mutta niiden yksihiippuinen jakaumamalli ei viittaa siihen, että resistenttien kantojen osuus olisi oleellinen. Aiempien ja viimeaikaisten MIC-tietojen vertailua kuitenkin vaikeuttaa se, että käytetyt laboratoriomenetelmät poikkeavat toisistaan ja että eläinlääkkeille ei ole vahvistettu kynnysarvoja. Siksi resistenssin kehittymisen riskiä ei voida täysin arvioida näiden bakteerien osalta.

Osa nautojen utaretulehduspatogeenien, kuten *S. aureuksen* ja *S. uberiksen*, kannoista on kuitenkin jo resistentteja, kuten viimeaikaiset seurantaohjelmat osoittavat. *S. aureuksen* osalta resistenttien

kantojen osuus oli alle 10 prosenttia tutkituista kannoista, mutta *S. uberiksen* kolmihuippuinen MIC-jakaumamalli viittasi siihen, että herkkien kantojen osuuden lisäksi 10 prosenttia kannoista oli herkkyydeltään keskitasoa ja 20 prosenttia oli resistenttejä.

Varoajat

Suanovil 20

Tehon arvioinnin kannalta suositeltu annos nautojen hengitystieinfektioiden hoidossa on 100 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein.

Suosittelua spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoidossa on 30 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein.

Saatavissa olivat jäämien poistumista täysi-ikäisillä nautoilla koskevat tutkimukset, joissa käytetty annos oli 100 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti 48 tunnin välein. Varoajat määritettiin paremmin tehdyn ja luotettavimman tutkimuksen mukaan. Tilastollisen analyysin¹ mukaan jäämien poistuminen injektio kohdassa edellyttää 52 päivän varoaikaa. Koska arvioinnissa havaittiin kuitenkin joitakin puutteita, kuten se, ettei täysi-ikäisistä nautoista ole olemassa injektio kohdan ympäristöstä otettuja näytteitä, pidettiin tarpeellisenä käyttää vaihtoehtoista lähestymistapaa¹ ja lisätä 20 prosentin turva-alue. Niinpä lihan ja sisäelinten varoajaksi suositellaan 62 päivää. Injektoitava enimmäistilavuus on 20 ml injektio kohtaa kohden, sillä se oli jäämien poistumista käsittelevässä tutkimuksessa annettu enimmäistilavuus.

Nykyisten ohjeiden² mukaisessa jäämien poistumista käsittelevässä tutkimuksessa määritettiin maidon varoajat, ja tutkimuksen perusteella maidon varoajaksi voidaan suositella 27 lypsykertaa (13,5 päivää). Kyseinen varoaika koskee Suanovil 20 -valmistetta, kun sitä annetaan 30 000 IU painokiloa kohden lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein.

Koska jäämien poistumista koskevaa tutkimusta ei ole toimitettu annostuksesta 100 000 IU painokiloa kohden lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein, kyseistä annostusta varten ei ole suositeltu maitoa koskevaa varoaikaa. Siksi Suanovil 20 -valmistetta ei saa käyttää hengitystieinfektioiden hoitoon eläimillä, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Spirovet

Tehon arvioinnin kannalta suositeltu annos nautojen hengitystieinfektioiden hoidossa on 100 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein.

Suosittelua spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoidossa on 30 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein.

Koska Spirovetin on osoitettu olevan biologisesti samanarvoinen Suanovil 20 -valmisteen kanssa, voidaan olettaa, että kummankin valmisteen jäämäpitoisuuksia koskeva aika on sama muualla kuin injektio kohdassa lihaksessa, maksassa, munuaisessa ja maidossa. Eläinlääkekomitean eläinlääkkeiden biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tekemisestä antaman ohjeen (EMA/CVMP/016/00)³

¹ Eläinlääkekomitean varoajakojen yhdenmukaistamisesta antama ohje ("Note for guidance: 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 Eläinlääkekomitean maidon varoajakojen määrittämisestä antama ohje ("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 Eläinlääkekomitean eläinlääkkeiden biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tekemisestä antama ohje ("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

mukaan tarvitaan kuitenkin tuotekohtaiset tiedot, jotta jäämien poistumisprofiili injektiokohdasta voitaisiin määrittää.

Yksi tutkimus koski suositeltua annosta 100 000 IU painokiloa kohden kahdesti 48 tunnin välein. Tutkimus osoitti, että jäämät injektiokohdan lihaksessa ylittivät lihaksia koskevan jäämien enimmäismäärän (200 µg/kg) vielä päivänä 49 hoidon jälkeen. Tilastollisen analyysin perusteella laskettu nautojen lihan ja sisäelinten varoaika on 75 päivää. Tämä varoaika on voimassa, kun käytetty annos on 100 000 IU painokiloa kohden kahdesti 48 tunnin välein. Injektoitava enimmäistilavuus on 15 ml injektiokohtaa kohden, sillä se oli jäämien poistumista käsittelevässä tutkimuksessa annettu enimmäistilavuus.

Tietoja jäämien poistumisesta maidosta ei toimitettu Spirovet-annoksesta 30 000 IU painokiloa kohden lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein. Koska Spirovet on kuitenkin biologisesti samantarvoinen kuin Suanovil 20, voidaan suositella samaa varoaikaa eli 27 lypsykertaa (13,5 päivää). Kyseinen varoaika koskee Spirovet-valmistetta, kun sitä annetaan 30 000 IU painokiloa kohden lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein.

Koska jäämien poistumista koskevaa tutkimusta ei ole toimitettu annostuksesta 100 000 IU painokiloa kohden lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein, kyseistä annostusta varten ei ole suositeltu maitoa koskevaa varoaikaa. Siksi Spirovet-valmistetta ei saa käyttää hengitystieinfektioiden hoitoon eläimillä, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Captalin

Suosittelu annos nautojen hengitystieinfektioiden hoidossa on 100 000 IU painokiloa kohden annettuna lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein.

Yksi tutkimus, jossa käytettiin suositeltua annosta, osoitti, että jäämät injektiokohdan lihaksessa alittivat jäämien enimmäismäärän (200 µg/kg) päivänä 52. Koska tutkimuksessa on puutteita (muualla kuin injektiokohdassa olevia kudoksia koskevia tietoja ei ole ja joissakin näytteissä jäämäpitoisuudet olivat injektiokohdan ympäristössä korkeampia kuin keskellä), pidettiin tarpeellisena käyttää vaihtoehtoisia lähestymistapaa ja lisätä 30 prosentin turva-alue, jolloin nautojen lihan ja sisäelinten varoajaksi saatiin 68 päivää. Injektoitava enimmäistilavuus on 15 ml injektiokohtaa kohden, sillä se oli jäämien poistumista käsittelevässä tutkimuksessa annettu enimmäistilavuus.

Jäämien poistumista koskevia tietoja ei toimitettu maidon osalta, joten maidolle ei suositella varoaikaa. Siksi Captalin-valmistetta ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Kaikkien asianomaisten valmisteiden hyöty-riskisuhdetta pidetään myönteisenä edellyttäen, että niiden käyttö rajoitetaan herkkien *Pasteurella multocida*- ja *Mannheimia haemolytica* -kantojen aiheuttamien nautojen hengitystieinfektioiden hoitoon ja annos on 100 000 IU/kg lihaksensisäisesti kahdesti 48 tunnin välein.

Suanovil 20- ja Spirovet-valmisteen hyöty-riskisuhde on myönteinen edellyttäen, että niiden käyttö utaretulehduksen hoidossa rajoitetaan nautojen akuuttiin utaretulehdukseen, jonka aiheuttaja on herkkä *S. aureus* -kanta, ja annos on 30 000 IU/kg lihaksensisäisesti kahdesti 24 tunnin välein.

Tietoja ei ole saatavilla riittävästi tai lainkaan muista nautoja koskevista käyttöaiheista (kohtutulehduksesta, suolistoinfektioista, napatulehduksesta, napalaskimotulehduksesta, niveltulehduksesta ja sorkkavälin märkäpesäkkeistä) ja annostusohjelmista. Tämä pätee myös kaikkiin sikoja koskeviin käyttöaiheisiin. Siksi näiden nautoja koskevien käyttöaiheiden ja kaikkien sikoja

koskevien käyttöaiheiden hyöty-riskisuhde on kielteinen. Nautojen kyseiset käyttöaiheet ja annostusohjelmat sekä kohde-eläinlaji siat on poistettava tuotetiedoista.

Nautojen lihaa ja maitoa koskevat varoajat on muutettava ehdotuksen mukaisesti, jotta kuluttajien turvallisuus voitaisiin varmistaa.

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttäjien turvallisuutta tai ympäristöriskiä.

Menettelyn piiriin kuuluvien valmisteiden hyöty-riskisuhteen katsottiin olevan myönteinen edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että liitteessä III mainitut käyttöaiheet olivat perusteltuja,
- eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien tietojen perusteella, että kaikki muut nautoja koskevat käyttöohjeet ja annostusohjelmat sekä kaikki sikoja koskevat käyttöaiheet on poistettava tuotetiedoista,
- eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevien, nautoja koskevien jäämien poistumistietojen perusteella, että varoaikoja on muutettava, jotta kuluttajien turvallisuus voitaisiin taata, ja että
- eläinlääkekomitea katsoi, että asianomaisten eläinlääkkeiden (ks. liite I) hyöty-riskisuhde on myönteinen edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään muutoksia,

eläinlääkekomitea suositteli Suanovil 20 -valmisteen ja valmisteen muiden kauppanimien, Captalin-valmisteen ja sen muiden kauppanimien sekä vastaavien geneeristen valmisteiden myyntilupien muuttamista siten, että valmisteyhteenvetoihin, myyntipäällyksmerkintöihin ja pakkausselosteisiin tehdään liitteessä III esitetyt muutokset.

Liite III

**Valmisteyhteenvetojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteiden asianmukaisten kohtien muutokset**

A. Suanovil 20 ja muut liitteessä I mainitut kauppanimet, jotka sisältävät 600 000 IU spiramysiiniä millilitraa kohden

Kohde-eläinlaji siat ja kaikki tähän eläinlajiin liittyvät tiedot poistetaan tuotetiedoista.

Valmisteyhteenveto

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Naudat.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.
Spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoito.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 20 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyystestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyystä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.

S. aureuksen aiheuttama utaretulehdus hoidetaan, kun kliinisiä oireita havaitaan.

Hoitoa saa ainoastaan akuuttia *S. aureuksen* aiheuttamaa utaretulehdusta, jonka kliinisiä oireita on havaittu alle 24 tunnin kuluessa.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi.

Utaretulehdus: 30 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 100:aa painokiloa kohden) kahdesti 24 tunnin välein.

Hengitystieinfektiot: 100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 30:tä painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 20 millilitraa valmistetta. Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injektiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (24 tai 48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injektiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

4.11 Varoaika

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

5.1 Farmakodynamiikka

Spiramysiini vaikuttaa bakteerin proteiinisynteesiin. Se estää translokaatiovaiheen kiinnittymällä 50S-ribosomin alayksiköihin. Spiramysiinin pitoisuus kudoksissa voi nousta niin suureksi, että se pystyy tunkeutumaan soluihin ja kiinnittyä 50S-ribosomin alayksiköihin.

Spiramysiini on mikrobilääke, jolla on bakteriostaattinen vaikutus mykoplasmapakteereihin, gramnegatiivisiin ja grampositiivisiin bakteereihin.

Spiramysiini vaikuttaa *Staphylococcus aureus*-, *Mannheimia haemolytica*- ja *Pasteurella multocida* -bakteereihin.

Seuraavat spiramysiinin pienimmät kasvua estävät pitoisuudet (MIC) on määritetty eurooppalaisista isolaateista, jotka on kerätty sairaista eläimistä vuosina 2007–2012:

Bakteerilaji	Alkuperä	Kantojen määrä	MIC-arvo spiramysiinille (µg / ml)		
			Alue	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Naudat	129	1 - ≥ 512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Naudat	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Naudat	211	1 - ≥ 64	4	8

5.2 Farmakokinetiikka

Spiramysiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen injektion jälkeen, ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa. Spiramysiini on lipidiliukoinen heikko emäs, joka ei ionisoidu. Se kulkeutuu helposti solukalvojen läpi passiivisen diffuusion avulla. Spiramysiini sitoutuu löyhästi plasmaproteiineihin. Se jakautuu laajasti kudoksiin, ja pitoisuudet ovat suuria varsinkin keuhkoputkieritteessä, keuhkoparenkymmissä, alveolimakrofageissa, utareissa ja maidossa.

Spiramysiini metabolisoituu maksassa. Sen primaarisella aineenvaihduntatuotteella neospiramysiinillä on antimikrobinen vaikutus.

Spiramysiini poistuu elimistöstä pääasiassa sapenerityksen kautta.

Myyntipääällysmarkinnat:

5. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. VAROAIKA

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

Pakkausseloste:

4. KÄYTTÖAIHEET

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.
Spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoito.

7. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi.

Utaretulehdus: 30 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 100 painokiloa kohden) kahdesti 24 tunnin välein.

Hengitystieinfektiot: 100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 30 painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 20 millilitraa valmistetta. Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injektiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (24 tai 48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injektiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

10. VAROAIKA

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 62 vuorokautta.

Maito: Valmisteen käyttöä ei ole hyväksytty eläimillä, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Yhteen injeksiokohtaan ei saa antaa yli 20 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyydestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyydestä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.

S. aureuksen aiheuttama utaretulehdus hoidetaan, kun kliinisiä oireita havaitaan.

Valmisteella saa hoitaa ainoastaan akuuttia *S. aureuksen* aiheuttamaa utaretulehdusta, jonka kliinisiä oireita on havaittu alle 24 tunnin kuluessa.

B. Spirovet ja muut liitteessä I mainitut kauppanimet, jotka sisältävät 600 000 IU spiramysiiniä millilitraa kohden

Kohde-eläinlaji siat ja kaikki tähän eläinlajiin liittyvät tiedot poistetaan tuotetiedoista.

Valmisteyhteenveto

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Naudat.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.
Spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoito.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyin bakteerin herkkyystestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyystestistä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.

S. aureuksen aiheuttama utaretulehdus hoidetaan, kun kliinisiä oireita havaitaan.

Valmisteella saa hoitaa ainoastaan akuuttia *S. aureuksen* aiheuttamaa utaretulehdusta, jonka kliinisiä oireita on havaittu alle 24 tunnin kuluessa.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi.

Utaretulehdus: 30 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 100 painokiloa kohden) kahdesti 24 tunnin välein.

Hengitystieinfektiot: 100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 30 painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injektiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (24 tai 48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injektiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

4.11 Varoaika

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

5.1 Farmakodynamiikka

Spiramysiini vaikuttaa bakteerin proteiinisynteesiin. Se estää translokaatiovaiheen kiinnittymällä 50S-ribosomin alayksiköihin. Spiramysiinin pitoisuus kudoksissa voi nousta niin suureksi, että se pystyy tunkeutumaan soluihin ja kiinnittyy 50S-ribosomin alayksiköihin.

Spiramysiini on antibiootti, jolla on bakteriostaattinen vaikutus mykoplasmaproteiineihin, gramnegatiivisiin ja grampositiivisiin bakteereihin.

Spiramysiini vaikuttaa *Staphylococcus aureus*-, *Mannheimia haemolytica*- ja *Pasteurella multocida* -bakteereihin.

Seuraavat spiramysiinin pienimmät kasvua estävät pitoisuudet (MIC) on määritetty eurooppalaisista isolaaiteista, jotka on kerätty sairaista eläimistä vuosina 2007–2012:

Bakteerilaji	Alku-perä	Kantojen määrä	MIC-arvo spiramysiinille (µg / ml)		
			Alue	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Naudat	129	1 - ≥ 512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Naudat	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Naudat	211	1 - ≥ 64	4	8

5.2 Farmakokinetiikka

Spiramysiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen injektion jälkeen, ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa. Spiramysiini on lipidiliukoinen heikko emäs, joka ei ionisoidu. Se kulkeutuu helposti solukalvojen läpi passiivisen diffuusion avulla. Spiramysiini sitoutuu löyhästi plasmaproteiineihin. Se jakautuu laajasti kudoksiin, ja pitoisuudet ovat suuria varsinkin keuhkoputkieritteessä, keuhkoparenkymmissä, alveolimakrofageissa, utareissa ja maidossa.

Spiramysiini metabolisoituu maksassa. Sen primaarisella aineenvaihduntatuotteella neospiramysiinillä on antimikrobinen vaikutus.

Spiramysiini poistuu elimistöstä pääasiassa sapenerityksen kautta.

Myyntipääällysmarkinnat:

5. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. VAROAIKA

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

Pakkausseloste:

4. KÄYTTÖAIHEET

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.
Spiramysiinille herkkien *Staphylococcus aureus*- kantojen aiheuttaman lypsävien lehmien akuutin kliinisen utaretulehduksen hoito.

7. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi.

Utaretulehdus: 30 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 100 painokiloa kohden) kahdesti 24 tunnin välein.

Hengitystieinfektiot: 100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (5 millilitraa valmistetta 30 painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injektiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (24 tai 48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injektiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

10. VAROAIKA

Utaretulehdus:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: 13,5 vuorokautta.

Hengitystieinfektiot:

Liha ja sisäelimet: 75 vuorokautta.

Maito: Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi, hengityselinsairauksien hoitoon vaadittavalla annoksella.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Yhteen injeksiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyystestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyystä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.

S. aureuksen aiheuttama utaretulehdus hoidetaan, kun klinisiä oireita havaitaan.

Valmisteella saa hoitaa ainoastaan akuuttia *S. aureuksen* aiheuttamaa utaretulehdusta, jonka klinisiä oireita on havaittu alle 24 tunnin kuluessa.

C. Captalin ja muut liitteessä I mainitut kauppanimet, jotka sisältävät 1 000 000 IU spiramysiiniä millilitraa kohden

Valmisteyhteenvedo

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Naudat.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Pasteurella multocida ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyydestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyydestä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi.

100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (1 millilitra valmistetta 10 painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injektiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta. Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injektiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injektiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

4.11 Varoaika

Liha ja sisäelimet: 68 vuorokautta.

Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5.1 Farmakodynamiikka

Spiramysiini vaikuttaa bakteerin proteiinisynteesiin. Se estää translokaatiovaiheen kiinnittymällä 50S-ribosomin alayksiköihin. Spiramysiinin pitoisuus kudoksissa voi nousta niin suureksi, että se pystyy tunkeutumaan soluihin ja kiinnittyä 50S-ribosomin alayksiköihin.

Spiramysiini on mikrobilääke, jolla on bakteriostaattinen vaikutus mykoplasma bakteereihin, gramnegatiivisiin ja grampositiivisiin bakteereihin.

Spiramysiini vaikuttaa *Mannheimia haemolytica*- ja *Pasteurella multocida* -bakteereihin. Seuraavat spiramysiinin pienimmät kasvua estävät pitoisuudet (MIC) on määritetty eurooppalaisista isolaateista, jotka on kerätty sairaista eläimistä vuosina 2007–2012:

Bakteerilaji	Alku-perä	Kantojen määrä	MIC-arvo spiramysiinille (µg / ml)		
			Alue	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Naudat	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Naudat	149	4–512	64	128

5.2 Farmakokinetiikka

Spiramysiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen injektion jälkeen, ja enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan kolmessa tunnissa. Spiramysiini on lipidiliukoinen heikko emäs, joka ei ionisoidu. Se kulkeutuu helposti solukalvojen läpi passiivisen diffuusion avulla. Spiramysiini sitoutuu löyhästi plasmaproteiineihin. Se jakautuu laajasti kudoksiin, ja pitoisuudet ovat suuria varsinkin keuhkoputkieritteessä, keuhkoparenkymmissä, alveolimakrofageissa, utareissa ja maidossa. Spiramysiini metabolisoituu maksassa. Sen primaarisella aineenvaihduntatuotteella neospiramysiinillä on antimikrobinen vaikutus. Spiramysiini poistuu elimistöstä pääasiassa sapenerityksen kautta.

Myyntipäällysmerkinnät:

5. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. VAROAIKA

Liha ja sisäelimet: 68 vuorokautta.
Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Pakkausseloste:

4. KÄYTTÖAIHEET

Pasteurella multocidan ja *Mannheimia haemolytica* aiheuttamien hengitystieinfektioiden hoito.

7. KOHDE-ELÄINLAJI (T)

Naudat.

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Lihakseen.

Paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti aliannostuksen välttämiseksi

100 000 IU spiramysiiniä painokiloa kohden (1 millilitra valmistetta 10:tä painokiloa kohden) kahdesti 48 tunnin välein.

Yhteen injeksiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Jos annos on tämän vuoksi jaettava kahteen injektioon, injektiot on annettava eri puolille kaulaa. Jos tarvitaan yli kaksi injeksiota, kaulan samalle puolelle annettavien injektioiden välisen etäisyyden on oltava vähintään 15 cm.

Toisen annoksen osalta (48 tunnin kuluttua) noudatetaan samaa menettelyä ja varmistetaan, että kaikkien hoidon osana annettavien injektioiden välinen etäisyys on vähintään 15 cm. Tämä on tarpeen, jotta yksittäiset injeksiokohdat voidaan pitää erillä toisistaan. Jos näitä ohjeita ei noudateta, määritetty jäämien enimmäismäärä 200 µg/kg saattaa ylittyä lihaksessa.

10. VAROAIKA

Liha ja sisäelimet: 68 vuorokautta.

Ei saa antaa eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Yhteen injeksiokohtaan ei saa antaa yli 15 millilitraa valmistetta.

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyystestiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikallisiin (alueellisiin, maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin herkkyystä. Valmisteen tuotetietojen vastainen käyttö saattaa lisätä spiramysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä. Valmistetta käytettäessä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viralliset kansalliset ja alueelliset toimintalinjat.