

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsti, podnositelja zahtjeva za odobrenje za stavljanje VMP-a u promet / nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja	Naziv VMP-a	Međunarodni nezaštićeni naziv (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Belgija	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgija	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda
Bugarska	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bugarska	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	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Češka Republika	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Francuska	SUANOVIL 20 injekčni roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Češka Republika	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Francuska	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Estonija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Estonija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francuska	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja	Naziv VMP-a	Međunarodni nezaštićeni naziv (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Francuska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Francuska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda
Francuska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francuska	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Francuska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francuska	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Grčka	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Mađarska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Mađarska	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Mađarska	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja	Naziv VMP-a	Međunarodni nezaštićeni naziv (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Irska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francuska	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Italija	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italija	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda
Italija	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italija	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italija	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Latvija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Litva	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Francuska	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja	Naziv VMP-a	Međunarodni nezaštićeni naziv (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
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	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflares 1495-131 Algés Portugal	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Rumunjska	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANCUSKA	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Rumunjska	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Francuska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Slovačka	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francuska	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje

Država članica EU-a / EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja	Naziv VMP-a	Međunarodni nezaštićeni naziv (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjske vrste
Slovenija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francuska	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Španjolska	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Španjolska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje
Ujedinjena Kraljevina	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Ujedinjena Kraljevina	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Otopina za injekciju	Goveda Svinje

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za dopunu sažetaka opisa svojstava VMP-a, etiketa i uputa o VMP-u

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene VMP-a Suanovil 20 i povezanih naziva, Captalin i povezanih naziva te generičkih VMP-ova istih (vidjeti Dodatak I)

1. Uvod

Veterinarski-medicinski proizvodi Suanovil 20 otopina za injekciju i njegov generički proizvod Spirovet su otopine za injekciju koje sadrže 20 g spiramicina na 100 ml, što odgovara 600 000 IU spiramicina po ml.

Captalin otopina za injekciju sadrži 31,25 g spiramicina na 100 ml, što odgovara 1 000 000 IU spiramicina po ml.

Spiramycin je makrolidni antibiotik s bakteriostatskim djelovanjem protiv bakterije *Mycoplasma*, gram negativnih i gram pozitivnih bakterija koje uzrokuju infekcije u goveda i svinja.

Veterinarski-medicinski proizvod Suanovil 20 i njegovi povezani nazivi odobreni su u nekoliko država članica za uporabu u goveda za liječenje i prevenciju infekcija dišnih putova i infekcija gastrointestinalnog trakta, mastitisa, metritisa, omfalitisa i omfaloflebitisa, artritisa i interdigitalnih apcesa u dozi od 30 000 IU/kg tjelesne težine jednom ili dva puta u intervalu od 24 sata za odrasla goveda te 75 000 IU/kg tjelesne težine jednom ili dva puta u intervalu od 24 sata za telad. U svinja VMP je odobren za liječenje infekcija dišnih putova, kašlja u prasadi, atrofičnog rinitisa, infekcija uzrokovanih *Streptococcus spp.*, erizipela, artritisa, liječenje i prevenciju mastitisa, prevenciju neonatalnih infekcija u prasadi i infektivnog gastro-enteritisa u dozi od 75 000 IU/kg tjelesne težine jednom ili dva puta u intervalu od 24 sata.

Shodno je za napomenuti, da je generički proizvod, Spirovet, odobren u nekoliko država članica za ograničeni popis indikacija, samo primjerice u odraslih goveda za liječenje respiratornih bolesti, mastitisa, metritisa i interdigitalne nekrobaciloze u dozi od 30 000 IU/kg jednom ili dva puta u intervalu od 24 sata. U krmača je odobren za liječenje mastitisa u dozi od 75 000 IU/kg jednom ili dva puta u intervalima od 24 sata.

Captalin otopina za injekciju odobrena je u nekoliko država članica za primjenu u goveda za potrebe liječenja respiratornih bolesti u dozi od 100 000 IU/kg tjelesne težine u intervalima od 48 sati kao i za metafilaksu respiratornih bolesti u jednoj dozi od 100 000 IU/kg tjelesne težine.

Zbog zabrinutosti povezane s djelotvornosti, antimikrobijskom rezistencijom i razdobljima karencije, dana 12. rujna 2012., Njemačka je dostavila Agenciji obavijest o postupku upućivanja u skladu sa člankom 35. Direktive 2001/82/EZ za VMP-ove Suanovil 20 i povezane nazive, Captalin i povezane nazive, kao i generičke proizvode istih. Od Odbora za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zatraženo je da donese svoje mišljenje o indikacijama, režimima doziranja i razdobljima karencije u goveda i svinja sa ciljem osiguravanja djelotvornog liječenja i smanjenja rizika od razvoja antimikrobijske rezistencije uzimajući u obzir dostupne podatke, te usklađivanje razdoblja karencije u goveda i svinja za predmetne proizvode.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Pitanja djelotvornosti

Goveda (telad)

Liječenje infekcija dišnih putova uzrokovanih bakterijama *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica* u režimu doze od 100 000 IU/kg tjelesne težine dva puta u intervalu od 48 sati.

Indikacija je potvrđena podacima o *in vitro* osjetljivosti bakterija *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica* te farmakokinetičkim podacima za spiramicin u ciljnih vrsta, na temelju kojih je provedena detaljna farmakokinetička/farmakodinamička (FK/FD) ocjena. Nadalje, u prilog prethodnoj indikaciji dostavljeni su podaci o kliničkoj djelotvornosti.

Stariji i noviji podaci o *in vitro* osjetljivosti ciljnih patogena izvedeni su iz velikog broja sojeva prikupljenih iz goveda u nekoliko država članica EU. Iako se rezultati iz različitih laboratorija mogu usporediti samo uz određenu dozu rezervacija budući da su primijenjene različite metode, minimalne inhibitorske koncentracije (MIK) spiramicina za relevantne patogene dišnih putova poput *Pasteurella* i *Mannheimia spp.* načelno su distribuirane u mono-modalnom uzorku s desne strane distribucijske krivulje MIK-a pri čemu su vrijednosti za MIC₉₀ iznosile otprilike 64 µg/ml za goveđe izolate, što nagovještuje ograničenu *in vitro* osjetljivost ovih bakterija na spiramicin.

Farmakokinetičke značajke izvedene iz specifičnih ispitivanja pokazale su da su s režimom liječenja u plazmi postignute relativno niske koncentracije spiramicina (C_{max}: 6-10 IU/ml što odgovara 2–3 µg/ml), dok su značajno veće koncentracije spiramicina postignute u bronhoalveolarnom ispirku (4-5 struke u odnosu na koncentracije u plazmi) i u tkivu pluća (100-struke u odnosu na koncentracije u plazmi). Koncentracije u plućima utvrđene nakon ovog režima liječenja dosegnule su višestruke vrijednosti koncentracija plazme koje odgovaraju onima 4 sata nakon injekcije i održale su se na jednako visokoj razini do 32 sata nakon jedne injekcije. Posebno visoke koncentracije spiramicina utvrđene su u makrofagima pluća. Koncentracije spiramicina u tkivima i tekućinama povećavale su se nakon što je spiramicin ubrizgan po drugi puta nakon 48 sati.

Primjenom prethodno navedenih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih podataka, provedena je FK/FD ocjena, koja se temeljila na dva parametra: T>MIK (vrijeme tijekom kojeg je koncentracija premašila MIK), što se preporuča za antibiotike čije je djelovanje ovisno o vremenu, poput makrolida, i AUC/MIK (područje ispod krivulje za MIK), što se preporuča za specifične makrolide poput azitromicina. U slučaju najgoreg scenarija, omjer AUC/MIK od 100-125 sati predložen je kao ciljana vrijednost za spiramicin.

Prilikom primjene ovih koncepata, zaključeno je da na temelju FK/FD razmatranja u goveda nakon 2 injekcije u dozama od 100 000 IU/kg tjelesne težine u intervalu od 48 sati, koncentracije spiramicina u plućima, makrofagi i bronhoalveolarnom ispirku dosegnuli su respiratorne patogene s MIK-ovima do 128 µg/ml. Pretpostavlja se da u usporedbi s profilom u goveda, farmakokinetički profil spiramicina u teladi bi bio sličan ili čak povoljniji.

Za liječenje bolesti dišnih putova u goveda dostavljeno je nekoliko odgovarajućih kliničkih ispitivanja iz 1988. i 1989., u kojima je korištena doza od 100 000 IU/kg tjelesne težine jednom ili dva puta u intervalima od 48 sati. U ovim ispitivanjima uspoređena je djelotvornost spiramicina s negativnim kontrolama ili s drugim antibioticima odobrenima za ove indikacije (oksitetraciklin i tilozin). Dokazano je da je Spiramicin djelotvorniji i ima manju stopu relapsa u usporedbi s pozitivnim kontrolama.

Krave u laktaciji

Liječenje akutnog kliničkog mastitisa u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima Staphylococcus aureus osjetljivima na spiramicin u režimu doze od 30 000 IU/kg tjelesne težine dva puta u intervalima od 24 sata.

Indikacija je potvrđena podacima o *in vitro* osjetljivosti sojeva *Staphylococcus aureus* te farmakokinetičkim podacima za spiramicin u ciljnih vrsta, na temelju kojih je provedena detaljna farmakokinetička/farmakodinamička (FK/FD) ocjena. Nadalje, u prilog prethodnoj indikaciji dostavljeni su podaci o kliničkoj djelotvornosti.

Podaci iz programa praćenja kliničkog nadzora (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) potvrđuju da je značajan dio sojeva goveđeg mastitisa bakterije *S. aureus* bio osjetljiv na spiramicin *in vitro*, s vrijednostima MIC₅₀ i MIC₉₀ od 4 µg/ml odnosno 8 µg/ml. Uočena je ograničena rezistentna populacija pri dozi većoj od 64 µg/ml. Uzorak distribucije MIK-a nije značajno promijenjen posljednjih godina.

Farmakokinetička svojstva spiramicina u dozi od 30 000 IU/kg tjelesne težine ispitana su u jednom ispitivanju. Farmakokinetička svojstva izvedena iz ovog ispitivanja pokazuju da su ovim režimom terapije u plazmi postignute relativno male koncentracije spiramicina (C_{max}: 1,44 IU/ml u odnosu na 0,45 µg/ml), dok su značajno veće koncentracije spiramicina postignute u mlijeku (50-struke u odnosu na koncentracije u plazmi).

Primjenom prethodno navedenih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih podataka, provedena je detaljna FK/FD ocjena, koja se temeljila na dva parametra: T>MIK, što se preporuča za antibiotike čije je djelovanje ovisno o vremenu, poput makrolida, i AUC/MIK, što se preporuča za specifične makrolide poput azitromicina.

Klinički podaci o goveđem mastitisu sastojali su se u prvom redu iz eksperimentalnih ispitivanja *S. aureus* mastitisa primjenom testiranog soja MIK spiramicina od 4 µg/ml. Usprkos nekoliko ograničenja, posebice malog broja životinja i kratkog (14 dana) opservacijskog razdoblja, utvrđeno je da je ispitivanje primjereno kako bi opravdalo indikaciju „akutni mastitis *S. aureus*“, budući da su rezultati bili uvjerljivi u primarnoj završnoj točki (bakteriološko liječenje ostvareno je u 7 od 8 testnih krava, no niti u jednoj od 9 kontrolnih krava), te pojedine u sekundarnim završnim točkama (posebice broj somatskih stanica). No podaci nisu bili primjereni kako bi se podržala indikacija subkliničkog ili kroničnog mastitisa ili mastitisa uzrokovanog drugim bakterijama poput *S. uberis*.

Druge indikacije u goveda i sve indikacije u svinja

Za sve ostale indikacije i režime doziranja u goveda (odnosno metritis, enterične infekcije, omfalitis, omfaloflebitis, artritis, interdigitalni apcesi) kao i za sve indikacije u svinja nije bilo dostupno dovoljno podataka ili uopće nije bilo podataka.

Antimikrobijska rezistencija

Vezano uz respiratorne patogene poput *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*, *in vitro* vrijednosti MIK za spiramicin su načelno visoke, no njihov mono-modalni uzorak raspodjele ne ukazuje na relevantnu rezistentnu frakciju. Usporedba ranijih s novije utvrđenim podacima za MIK jest, što više, otežana različitim primijenjenim laboratorijskim metodama, te činjenicom da ne postoje točke prekida potvrđene za veterinarsko-medicinske proizvode. Stoga se rizik od razvoja rezistencije među ovim bakterijama trenutno ne može u cijelosti ocijeniti.

Vezano uz patogene goveđeg mastitisa poput *S. aureus* i *S. uberis*, već postoji rezistentan dio sojeva, kao što je to vidljivo iz najnovijeg programa nadzora. Iako u slučaju *S. aureus* ovaj dio iznosi manje od 10% ispitanih sojeva, tri-modalni uzorci distribucije za MIK prikupljeni za *S. uberis* ukazuju da je osjetljivi dio od 10% ispitanih sojeva imao srednji stupanj osjetljivosti, a 20% je bilo rezistentno.

Razdoblja karencije

Suanovil 20

Nastavno ocjeni djelotvornosti, preporučena doza za respiratorne infekcije u goveda iznosi 100 000 IU/kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalima od 48 sati.

Preporučena doza za akutni klinički mastitis u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin iznosi 30 000 IU/kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalima od 24 sata.

Dostupna su bila ispitivanja razgradnje rezidua provedena s dozama od 100 000 IU/kg tjelesne težine, intramuskularno u intervalima od 48 sati u odraslih goveda. Procjena razdoblja karencije temeljila se na bolje provedenom i najpouzdanijem ispitivanju. Primjenom statističke analize¹, razgradnja rezidua u mjestima injekcije ukazuje na razdoblje ustezanja u trajanju od 52 dana. No, budući da je ocjenom identificirano nekoliko nedostataka, poput primjerice izostanak uzorka iz mjesta koja okružuju mjesto injekcije u odraslih goveda, smatrano je neophodnim primijeniti alternativan pristup¹ i dodati sigurnosni raspon od 20%. Stoga, preporuča se karencija za meso i iznutrice u trajanju od 62 dana. Maksimalan volumen za ubrizgavanje je 20 ml po mjestu injekcije budući da je ovo bio maksimalan volumen primijenjen tijekom ispitivanja razgradnje rezidua.

Na temelju ispitivanja razgradnje rezidua provedenog u skladu s aktualnim smjernicama² za utvrđivanje razdoblja karencije za mlijeko, razdoblje karencije od 27 mužnji (13,5 dana) može se preporučiti za mlijeko. Ovo razdoblje karencije primjenjivo je za Suanovil 20 koji se primjenjuje u dozi od 30 000 IU/po kg tjelesne težine, intramuskularno u intervalima od 24 sata.

Budući da nije dostavljeno ispitivanje razgradnje rezidua nakon primjene 100 000 IU/kg intramuskularno u intervalu od 48 sati, nema preporuke za razdoblje karencije za mlijeko s ovim režimom doziranja. Stoga se Suanovil 20 ne smije koristiti za liječenje respiratornih infekcija u životinja koje proizvode mlijeko za uporabu u prehrani ljudi.

Spirovet

Nastavno na ocjenu djelotvornosti, preporučena doza za infekcije dišnih putova u goveda iznosi 100 000 IU/kg tjelesne težine intramuskularno u intervalima od 48 sati.

Preporučena doza za akutni klinički mastitis u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin iznosi 30 000 IU/kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalima od 24 sata.

Dokazano je kako je Spirovet bioekvivalent lijeku Suanovil 20, te slijedom toga može se pretpostaviti isto vrijeme potrebno za koncentracije rezidua u mišiću koji nije mjesto injekcije, jetri, masnom tkivu, bubrezima i mlijeku kao i za druga dva VMP-a. No, u skladu sa smjernicama CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalentnosti u veterinarsko-medicinskih proizvodima (EMA/CVMP/016/00)³, neophodni su podaci specifični za proizvod kako bi se utvrdio profil razgradnje rezidua u mjestu injekcije.

Provedeno je jedno ispitivanje s preporučenom dozom od 100 000 IU/kg tjelesne težine dva puta u intervalima od 48 sati, koje je potvrdilo da su rezidui u mišiću u mjestu injekcije još uvijek bili veći od maksimalnog ograničenja rezidua za mišić (200 µg/kg) u 49. danu nakon liječenja. Primjenom statističke analize izračunata je karencija za goveđe meso i iznutrice u trajanju od 75 dana. Ova karencija je valjana nakon primjene 100 000 IU/kg tjelesne težine dva puta u intervalima od 48 sati. Maksimalan volumen injekcije iznosi 15 ml po mjestu injekcije budući da je ovo bio maksimalan volumen primijenjen u ispitivanju razgradnje rezidua.

Nisu dostavljeni podaci o razgradnji rezidua za mlijeko nakon primjene VMP-a Spirovet u dozi od 30 000 IU/po kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalima od 24 sata. No, budući da je Spirovet bioekvivalent VMP-a Suanovil 20 isto razdoblje karencije od 27 mužnji (13,5 dana) može se preporučiti za mlijeko. Razdoblje karencije valjano je za Spirovet primijenjen u dozi od 30 000 IU/po kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalima od 24 sata.

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

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

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

Budući da nije dostavljeno ispitivanje razgradnje rezidua nakon primjene 100 000 IU/kg intramuskularno u intervalu od 48 sati, nema preporuke za razdoblje karencije za mlijeko s ovim režimom doziranja. Stoga se Spirovet ne smije koristiti za liječenje respiratornih infekcija u životinja koje proizvode mlijeko za uporabu u prehrani ljudi.

Captalin

Preporučena doza u slučaju infekcija dišnih putova u goveda iznosi 100 000 IU/kg tjelesne težine, intramuskularno dva puta u intervalu od 48 sati.

Jednim ispitivanjem provedenim preporučenom dozom utvrđeno je da su vrijednosti za rezidue u mišiću u mjestu injekcije bile manje od maksimalnog ograničenja za rezidue (200 µg/kg) u 52. danu. Budući da je ispitivanje imalo nedostataka (nisu dostavljeni nikakvi podaci za tkivo izuzev za mjesto injekcije, a u pojedinim uzorcima vrijednosti za rezidue prikupljene iz tkiva oko mjesta injekcije bile su veće nego u samom središtu), smatrano je neophodnim da se primjeni alternativan pristup te da se doda sigurnosni raspon od 30% koji je rezultirao razdobljem karencije od 68 dana za goveđe meso i iznutrice. Maksimalan volumen predviđen za ubrizgavanje iznosi 15 ml po mjestu injekcije budući da je ovo bio maksimalan volumen primijenjen u ispitivanju razgradnje rezidua.

Budući da nije dostavljeno ispitivanje razgradnje rezidua, nema preporuke za razdoblje karencije za mlijeko s ovim režimom doziranja. Stoga se Captalin ne smije koristiti za liječenje respiratornih infekcija u životinja koje proizvode mlijeko za uporabu u prehrani ljudi.

3. Omjer koristi i rizika

Općenito gledano, omjer koristi i rizika svih predmetnih VMP-ova smatra se pozitivnim, ukoliko se njihova primjena ograniči na liječenje infekcija dišnih putova u goveda uzrokovanih osjetljivim sojevima bakterija *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica* u dozi od 100 000 IU/kg primijenjenoj intramuskularno dva puta u intervalu od 48 sati.

Zaključeno je kako je omjer koristi i rizika VMP-ova Suanovil 20 i Spirovet pozitivan ukoliko se njihova primjena za liječenje mastitisa ograniči na liječenje akutnog goveđeg mastitisa *S. aureus* uzrokovanog osjetljivim sojevima u dozi od 30 000 IU/kg primijenjenoj intramuskularno dva puta u intervalu od 24 sata.

Za sve druge indikacije i režime doziranja u goveda (primjerice metritis, enterične infekcije, omfalitis, omfaloplebitis, artritis, interdigitalni apcesi) i za sve indikacije u svinja nema dostatno podataka ili nema dostupnih podataka. Stoga se omjer koristi i rizika smatra negativnim za ove indikacije u goveda i za sve indikacije u svinja. Slijedom toga, ove indikacije/ovi režimi doziranja u goveda i ciljnih vrsta svinja trebaju se obrisati iz informacija o proizvodu.

Razdoblja karencije za goveđe meso i mlijeko treba dopuniti sukladno preporukama kako bi se osigurala sigurnost konzumenata.

Kvaliteta, sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika i rizik za okoliš nisu procijenjeni u ovom postupku upućivanja.

Zaključeno je da je cjelokupan omjer koristi i rizika VMP-ova obuhvaćenih ovim postupkom pozitivan te da je predmetom izmjena informacija o proizvodu (vidjeti Dodatak III).

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, etiketa i uputa za uporabu

Budući da:

- je na temelju dostupnih podataka, CVMP zaključio da su indikacije koje su navedene u Dodatku III opravdane;
- je na temelju dostupnih podataka, CVMP zaključio da se sve druge indikacije i režimi doziranja u goveda i sve indikacije u svinja trebaju obrisati iz informacija o proizvodu;
- je na temelju dostupnih podataka o razgradnji rezidua u stoke, CVMP zaključio da se razdoblja karencije trebaju dopuniti kako bi se osigurala sigurnost potrošača;
- je zaključio kako je cjelokupan omjer koristi i rizika pozitivan za veterinarsko-medicinske proizvode (vidjeti dodatak I), što je predmetom izmjena informacija o proizvodi;

CVMP je preporučio izmjene odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za Suanovil 20 i povezane nazive, Captalin i povezane nazive, kao i generičke VMP-ove istih, kako bi se dopunili sažetci opisa svojstava za VMP-ove, etikete i upute uporabu navedeni u Dodatku III.

Dodatak III

**Dopune relevantnih dijelova sažetaka opisa svojstava, etiketa
i uputa o lijeku**

A. Za Suanovil 20 i povezane nazive navedene u Dodatku I koji sadrže 600 000 IU spiramicina po ml

Brisati iz informacija o VMP-u ciljne vrste svinje i sve informacije povezane s ovim vrstama.

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.1 Ciljne vrste

Goveda.

4.2 Indikacije za uporabu, koje specificiraju ciljne vrste

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovane *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Liječenje akutnog kliničkog mastitisa u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin.

4.5 Posebne mjere opreza

Posebne mjere opreza u životinja

Ne primjenjujte više od 20 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin.

Službeno, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzir prilikom primjene VMP-a.

Mastitis uzrokovan bakterijom *S. aureus* treba liječiti čim se uoče klinički znakovi.

Trebaju se liječiti samo akutni znakovi mastitisa uzrokovanog *S. aureus* s kliničkim znakovima uočenima u manje od 24 sata.

4.9 Količine za primjenu i načini primjene

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

Mastitis: 30 000 IU spiramicin po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 100 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 24 sata.

Infekcije dišnih putova: 100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 30 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 48 sati.

Ne primjenjujte više od 20 ml po mjestu injekcije. Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata. Za drugu dozu (nakon 24 sata ili 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

4.11 Karencija

Mastitis:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Spiramicin djeluje na sintezu bakterijskih proteina vezujući se na ribosomalne podjedinice 50S, inhibirajući translokacijski korak. Spiramicin može dosegnuti tako visoke koncentracije u tkivu da uspijeva ući u stanice za vezivanje ribosomalne podjedinice 50S.

Spiramicin ima antimikrobijsko primjenjivo bakteriostatičko djelovanje protiv *Mycoplasma*, gram negativnih i gram pozitivnih bakterija.

Spiramicin je djelotvoran protiv *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Utvrdene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za spiramicin u europskih izolata prikupljenih iz bolesnih životinja između 2007. i 2012.:

Bakterijske vrste	Porijeklo	Broj sojeva	MIK spiramicina (µg / mL)		
			Raspon	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Goveda	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Goveda	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Goveda	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmakokinetičke posebnosti

Nakon intramuskularne injekcije, spiramicin se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije plazme postižu se unutar 3 sata. Spiramicin je slaba baza, nije ioniziran i liposolubilni, zbog čega lako prolazi kroz stanične membrane pasivnom difuzijom. Spiramicin se slabo vezuje na proteine plazme. Njegova distribucija u tkivu je opsežna, s visokim koncentracijama posebice u bronhijalnim sekrecijama, plućnim parenhimima, alveolarnim makrofagima, vimenima i mlijeku.

Spiramicin se metabolizira u jetri; njegov primaran metabolit, neospiramicin, posjeduje antimikrobno djelovanje.

Spiramicin se eliminira prvenstveno lučenjem bubrezima.

Etiketa:

5. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. KARENCIJA

Mastitis:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Upute za uporabu:

4. INDIKACIJE

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovane *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Liječenje akutnog kliničkog mastitisa u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin.

7. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

Mastitis: 30 000 IU spiramicin po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 100 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 24 sata.

Infekcije dišnih putova: 100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 30 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 48 sati.

Ne primjenjujte više od 20 ml po mjestu injekcije. Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata. Za drugu dozu (nakon 24 sata ili 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

10. KARENCIJA

Mastitis:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 62 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebne mjere opreza u životinja:

Ne primjenjujte više od 20 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin.

Službeno, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzor prilikom primjene VMP-a.

Mastitis uzrokovan bakterijom *S. aureus* treba liječiti čim se uoče klinički znakovi.

Trebaju se liječiti samo akutni znakovi mastitisa uzrokovanog *S. aureus* s kliničkim znakovima uočenima u manje od 24 sata.

B. Za Spirovet i povezane nazive navedene u Dodatku I koji sadrže 600 000 IU spiramicina po ml

Brisati iz informacija o VMP-u ciljne vrste svinje i sve informacije povezane s ovim vrstama.

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.1 Ciljne vrste

Goveda.

4.2 Indikacije za uporabu, koje specificiraju ciljne vrste

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovane *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Liječenje akutnog kliničkog mastitisa u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin.

4.5 Posebne mjere opreza

Posebne mjere opreza u životinja

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin.

Službeno, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzor prilikom primjene VMP-a.

Mastitis uzrokovan bakterijom *S. aureus* treba liječiti čim se uoče klinički znakovi.

Trebaju se liječiti samo akutni znakovi mastitisa uzrokovanog *S. aureus* s kliničkim znakovima uočenima u manje od 24 sata.

4.9 Količine za primjenu i načini primjene

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

Mastitis: 30 000 IU spiramicin po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 100 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 24 sata.

Infekcije dišnih putova: 100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml proizvoda po 30 kg tjelesne težine) dva puta u intervalu od 48 sati.

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata.

Za drugu dozu (nakon 24 sata ili 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

4.11 Karencija

Mastitis:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Spiramicin djeluje na sintezu bakterijskih proteina vezujući se na ribosomalne podjedinice 50S, inhibirajući translokacijski korak. Spiramicin može dosegnuti tako visoke koncentracije u tkivu da uspijeva ući u stanice za vezivanje ribosomalne podjedinice 50S.

Spiramicin ima antimikrobijsko primjenjivo bakteriostatičko djelovanje protiv *Mycoplasma*, gram negativnih i gram pozitivnih bakterija.

Spiramicin je djelotvoran protiv *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Utvrdene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za spiramicin u europskih izolata prikupljenih iz bolesnih životinja između 2007. i 2012.:

Bakterijske vrste	Porijeklo	Broj sojeva	MIK spiramicina (µg / mL)		
			Raspon	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Goveda	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Goveda	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Goveda	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmakokinetičke posebnosti

Nakon intramuskularne injekcije, spiramicin se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije plazme postižu se unutar 3 sata. Spiramicin je slaba baza, nije ioniziran i liposolubilni, zbog čega lako prolazi kroz stanične membrane pasivnom difuzijom. Spiramicin se slabo vezuje na proteine plazme. Njegova distribucija u tkivu je opsežna, s visokim koncentracijama posebice u bronhijalnim sekrecijama, plućnim parenhimima, alveolarnim makrofagima, vimenima i mlijeku.

Spiramicin se metabolizira u jetri; njegov primaran metabolit, neospiramicin, posjeduje antimikrobno djelovanje.

Spiramicin se eliminira prvenstveno lučenjem bubrezima.

Etiketa:

5. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. KARENCIJA

Mastitis:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Upute za uporabu:

4. INDIKACIJE

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovane *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Liječenje akutnog kliničkog mastitisa u krava u laktaciji uzrokovanog sojevima *Staphylococcus aureus* osjetljivima na spiramicin.

7. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

Mastitis: 30 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml VMP-a po 100 kg tjelesne težine) dva puta na dan u intervalima od 24 sata.

Infekcije dišnih putova: 100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 5 ml VMP-a po 30 kg tjelesne težine) dva puta na dan u intervalima od 48 sata.

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata.

Za drugu dozu (nakon 24 sata ili 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

10. KARENCIJA

Mastitis:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: 13,5 dana.

Infekcije dišnih putova:

Meso i iznutrice: 75 dana.

Mlijeko: U slučaju liječenja u dozi koja je potrebna za respiratorne bolesti, VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebne mjere opreza u životinja:

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin.

Službeno, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzor prilikom primjene VMP-a.

Mastitis uzrokovan bakterijom *S. aureus* treba liječiti čim se uoče klinički znakovi.

Trebaju se liječiti samo akutni znakovi mastitisa uzrokovanog *S. aureus* s kliničkim znakovima uočenima u manje od 24 sata.

C. Za Captalin i povezane nazive navedene u Dodatku I koji sadrže 1 000 000 IU spiramicin po ml

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.1 Ciljne vrste

Goveda.

4.2 Indikacije za uporabu, koje specificiraju ciljne vrste

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovane *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Posebne mjere opreza

Posebne mjere opreza u životinja

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin. Službeno, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzor prilikom primjene VMP-a.

4.9 Količine za primjenu i putovi primjene

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 1 ml VMP-a po 10 kg tjelesne težine) dva puta na dan u intervalima od 48 sata.

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije. Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata. Za drugu dozu (nakon 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

4.11 Karencija

Meso i iznutrice: 68 dana.

VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Spiramicin djeluje na sintezu bakterijskih proteina vezujući se na ribosomalne podjedinice 50S, inhibirajući translokacijski korak. Spiramicin može dosegnuti tako visoke koncentracije u tkivu da uspijeva ući u stanice za vezivanje ribosomalne podjedinice 50S.

Spiramicin ima antimikrobijsko primjenjivo bakteriostatičko djelovanje protiv *Mycoplasma*, gram negativnih i gram pozitivnih bakterija.

Spiramicin je djelotvoran protiv *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*.

Utvrdene su sljedeće minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za spiramicin u europskih izolata prikupljenih iz bolesnih životinja između 2007. i 2012.:

Bakterijske vrste	Porijeklo	Broj sojeva	MIK spiramicina (µg / mL)		
			Raspon	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Goveda	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Goveda	149	4 - 512	64	128

5.2 Farmakokinetičke posebnosti

Nakon intramuskularne injekcije, spiramicin se brzo apsorbira, a maksimalne koncentracije plazme postižu se unutar 3 sata. Spiramicin je slaba baza, nije ioniziran i liposolubilni, zbog čega lako prolazi kroz stanične membrane pasivnom difuzijom. Spiramicin se slabo vezuje na proteine plazme. Njegova distribucija u tkivu je opsežna, s visokim koncentracijama posebice u bronhijalnim sekrecijama, plućnim parenhimima, alveolarnim makrofagima, vimenima i mlijeku.

Spiramicin se metabolizira u jetri; njegov primaran metabolit, neospiramicin, posjeduje antimikrobno djelovanje.

Spiramicin se eliminira prvenstveno lučenjem bubrezima.

Etiketa:

5. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. KARENCIJA

Meso i iznutrice: 68 dana.

VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Upute za uporabu:

4. INDIKACIJE

Liječenje infekcije dišnih putova uzrokovano bakterijama *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

7. CILJNE VRSTE

Goveda.

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

Kako bi se izbjeglo predoziranje potrebno je utvrditi što je točnije moguće tjelesnu težinu.

100 000 IU spiramicina po kg tjelesne težine (odnosno 1 ml VMP-a po 10 kg tjelesne težine) dva puta na dan u intervalima od 48 sata.

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Ako ovo znači da se doza mora podijeliti u dvije injekcije, injekcije treba primijeniti u suprotne strane vrata. Ako je potrebno više od dvije injekcije, potrebno je zadržati razmak od 15 cm između dvije injekcije koje se primjenjuju u istu stranu vrata.

Za drugu dozu (nakon 48 sati) treba primijeniti istu praksu, pri čemu je potrebno osigurati razmak od najmanje 15 cm između svih injekcija koje se primjenjuju kao dio liječenja. Ovaj je postupak neophodan kako bi se pojedinačna mjesta injekcije držala odvojena. Ukoliko se ne pridržavate ovih uputa, može doći do nakupljanja rezidua iznad maksimalnog ograničenja za rezidue od 200 µg/kg za mišiće.

10. KARENCIJA

Meso i iznutrice: 68 dana.

VMP nije odobren za uporabu u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebne mjere opreza u životinja:

Ne primjenjujte više od 15 ml po mjestu injekcije.

Uporabu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ukoliko to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalnim, na razini farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija. Uporaba proizvoda koja odstupa od uputa navedenih u informacijama o proizvodu može povećati prevalenciju bakterije koja je otporna na spiramicin.

Službena, nacionalna i regionalna pravila trebaju se uzeti u obzor prilikom primjene VMP-a.