

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali e dei richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Belgio	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgio	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bulgaria	Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен развор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Repubblica ceca	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Francia	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Repubblica ceca	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Francia	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Estonia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Estonia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francia	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Francia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Francia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini
Francia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francia	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Francia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francia	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Grecia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Ungheria	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Ungheria	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Ungheria	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Irlanda	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francia	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Italia	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italia	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini
Italia	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italia	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Lettonia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Lituania	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Francia	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Portogallo	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 Portogallo	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Portogallo	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Portogallo	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Romania	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANCIA	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Romania	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Francia	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Slovacchia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francia	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Slovenia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francia	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini

Stato membro UE/SEE	Richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali
Spagna	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Spagna	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini
Regno Unito	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Regno Unito	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzione iniettabile	Bovini Suini

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi

Riassunto generale della valutazione scientifica di Suanovil 20 e denominazioni associate, Captalin e denominazioni associate e relativi generici (vedere allegato I)

1. Introduzione

I medicinali veterinari Suanovil 20 soluzione iniettabile e il suo generico Spirovet sono soluzioni iniettabili che contengono 20 g di spiramicina per 100 ml, corrispondenti a 600 000 UI di spiramicina per ml.

Captalin soluzione iniettabile contiene 31,25 g di spiramicina per 100 ml, corrispondenti a 1 000 000 UI di spiramicina per ml.

La spiramicina è un antibiotico macrolide che esercita un'azione batteriostatica nei confronti dei micoplasmi, dei batteri Gram-negativi e dei batteri Gram-positivi che causano infezioni nei bovini e nei suini.

Il medicinale veterinario Suanovil 20 e denominazioni associate è stato autorizzato da diversi Stati membri per l'uso nei bovini, per il trattamento e la prevenzione di infezioni respiratorie e infezioni gastrointestinali, mastite, metrite, onfalite e onfaloflebite, artrite e ascessi interdigitali, a una dose di 30 000 UI/kg di peso corporeo da somministrare una o due volte a 24 ore d'intervallo per i bovini adulti e a una dose di 75 000 UI/kg di peso corporeo da somministrare una o due volte a 24 ore d'intervallo per i vitelli. Nei suini i medicinali sono stati autorizzati per il trattamento di infezioni respiratorie, tosse in allevamento, rinite atrofica, infezioni causate da *Streptococcus spp.*, erisipela, artrite, trattamento e prevenzione della mastite, prevenzione delle infezioni neonatali nei suinetti e gastroenterite infettiva, a una dose di 75 000 UI/kg di peso corporeo una o due volte a 24 ore d'intervallo.

Va notato che il generico, Spirovet, è stato autorizzato in diversi Stati membri per un elenco ristretto di indicazioni, ossia solo nei bovini adulti per il trattamento di malattie respiratorie, mastite, metrite e necrobacillosi interdigitale, a una dose di 30 000 UI/kg da somministrare una o due volte a 24 ore d'intervallo. Nelle scrofe è stato autorizzato per il trattamento della mastite, a una dose di 75 000 UI/kg da somministrare una o due volte a 24 ore d'intervallo.

Captalin soluzione iniettabile è stato autorizzato da diversi Stati membri per l'uso nei bovini, per il trattamento delle malattie respiratorie a una dose di 100 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare due volte a 48 ore d'intervallo, e per la metafilassi di malattie respiratorie a una dose singola di 100 000 UI/kg di peso corporeo.

A causa dei timori relativi all'efficacia, alla resistenza agli antimicrobici e ai tempi di attesa, in data 12 settembre 2012 la Germania ha presentato all'Agenzia una notifica di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per Suanovil 20 e denominazioni associate, Captalin e denominazioni associate e relativi generici. È stato chiesto al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) di formulare un parere in merito a indicazioni, regimi posologici e tempi di attesa nei bovini e nei suini, al fine di assicurare l'efficacia del trattamento e ridurre il rischio di sviluppare resistenza alla spiramicina, tenendo conto dei dati disponibili, e anche per armonizzare i tempi di attesa nei bovini e nei suini per i medicinali interessati.

2. Discussione dei dati disponibili

Questioni relative all'efficacia

Bovini (vitelli)

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* a un regime posologico di 100 000 UI/kg di peso corporeo due volte a 48 ore d'intervallo.

L'indicazione è stata corroborata da dati di sensibilità *in vitro* per *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica* e da dati di farmacocinetica relativi alla spiramicina nelle specie di destinazione, sulla base dei quali è stata eseguita una valutazione dettagliata di farmacocinetica/farmacodinamica (FC/FD). Inoltre, a sostegno dell'indicazione sopra citata sono stati presentati i dati di efficacia clinica.

I dati iniziali e più recenti sulla sensibilità *in vitro* dei patogeni bersaglio sono stati derivati da un ampio numero di ceppi raccolti da bovini in diversi Stati membri dell'UE. Sebbene i risultati provenienti da laboratori diversi possano essere confrontati solo con riserva, a causa dei diversi metodi utilizzati, le concentrazioni minime inibenti (MIC) di spiramicina per i patogeni del tratto respiratorio pertinenti, come *Pasteurella* e *Mannheimia spp.*, erano in genere distribuite in un modello monomodale sul lato destro della curva di distribuzione delle MIC, con valori di MIC₉₀ intorno a 64 µg/ml per isolati da bovini, suggerendo una limitata sensibilità *in vitro* di questi batteri alla spiramicina.

Le caratteristiche farmacocinetiche derivate da studi specifici hanno dimostrato che, con il regime di trattamento, si raggiungevano livelli di spiramicina relativamente bassi (C_{max} 6-10 UI/ml, corrispondenti a 2-3 µg/ml) nel plasma, mentre livelli di spiramicina notevolmente più elevati si raggiungevano nel lavaggio broncoalveolare (4-5 volte i livelli plasmatici) e nel tessuto polmonare (100 volte i livelli plasmatici). I livelli polmonari determinati in seguito a questo regime di trattamento hanno raggiunto un multiplo dei livelli plasmatici corrispondenti da 4 ore dopo l'iniezione in avanti, persistendo a un livello elevato per 32 ore dopo una singola iniezione. Concentrazioni di spiramicina particolarmente elevate sono state determinate nei macrofagi polmonari. I livelli di spiramicina nei tessuti e nei liquidi risultavano ulteriormente aumentati in seguito a una seconda iniezione di spiramicina dopo 48 ore.

Utilizzando i dati di farmacodinamica e farmacocinetica sopra citati, è stata eseguita una valutazione di FC/FD dettagliata, basata su due parametri: il T>MIC (tempo durante il quale la concentrazione supera la MIC), raccomandato per gli antibiotici tempo-dipendenti come i macrolidi, e l'AUC/MIC (rapporto tra area sotto la curva e MIC), raccomandato per macrolidi specifici, come l'azitromicina. Nello scenario più sfavorevole, è stato proposto un rapporto AUC/MIC di 100-125 ore come obiettivo per la spiramicina.

Applicando questi concetti, si è giunti alla conclusione che, sulla base delle considerazioni di farmacocinetica/farmacodinamica nei bovini, dopo 2 iniezioni a una dose di 100 000 UI/kg di peso corporeo a 48 ore d'intervallo, le concentrazioni di spiramicina nel polmone, nei macrofagi e nel lavaggio broncoalveolare hanno raggiunto quelle dei patogeni respiratori con MIC fino a 128 µg/ml. Si suppone che, rispetto ai bovini, il profilo farmacocinetico della spiramicina nei vitelli sia simile o addirittura più favorevole.

Per il trattamento delle malattie respiratorie dei bovini sono stati presentati diversi studi clinici adeguati, del 1988 e del 1989, che utilizzavano un regime posologico di 100 000 UI/kg di peso corporeo una o due volte a 48 ore d'intervallo. In questi studi l'efficacia della spiramicina era stata confrontata con controlli negativi o con altri antibiotici approvati per queste indicazioni (ossitetraclina e tilosina). La spiramicina ha mostrato di essere più efficace e di produrre un minore tasso di recidiva rispetto ai controlli positivi.

Vacche in lattazione

Trattamento della mastite clinica acuta nelle vacche in lattazione, causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina, a un regime posologico di 30 000 UI/kg di peso corporeo somministrate due volte a 24 ore d'intervallo.

L'indicazione è stata corroborata da dati di sensibilità *in vitro* per ceppi di *Staphylococcus aureus* e da dati di farmacocinetica di spiramicina nelle specie di destinazione, sulla base dei quali è stata eseguita una valutazione dettagliata di farmacocinetica/farmacodinamica. Inoltre, a sostegno dell'indicazione sopra citata sono stati presentati i dati di efficacia clinica.

I dati derivati dai programmi di monitoraggio clinico (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) mostrano che una notevole percentuale di ceppi di *S. aureus* responsabili della mastite bovina è sensibile alla spiramicina *in vitro*, con MIC₅₀ e MIC₉₀ rispettivamente di 4 µg/ml e 8 µg/ml. Una limitata popolazione resistente è stata osservata al di sopra di 64 µg/ml. Il modello di distribuzione delle MIC non si è modificato sensibilmente negli ultimi anni.

Le proprietà farmacocinetiche della spiramicina alla dose di 30 000 UI/kg di peso corporeo sono state esaminate in un unico studio. Le caratteristiche farmacocinetiche derivate da questo studio dimostrano che, con il regime di trattamento, si raggiungevano livelli di spiramicina relativamente bassi (C_{max} 1,44 UI/ml, corrispondenti a 0,45 µg/ml) nel plasma, mentre livelli di spiramicina notevolmente più elevati si raggiungevano nel latte (50 volte i livelli plasmatici).

Utilizzando i dati di farmacodinamica e farmacocinetica sopra citati, è stata eseguita una valutazione di FD/FC dettagliata, basata su due parametri: il T>MIC, raccomandato per gli antibiotici tempo-dipendenti come i macrolidi, e l'AUC/MIC, raccomandato per macrolidi specifici, come l'azitromicina.

I dati clinici sulla mastite bovina erano costituiti principalmente da uno studio sperimentale sulla mastite da *S. aureus*, che utilizzava un ceppo di challenge con una MIC della spiramicina di 4 µg/ml. Nonostante diverse limitazioni, in particolare il piccolo numero di animali e il breve periodo di osservazione (14 giorni), lo studio è stato ritenuto adeguato a giustificare l'indicazione "mastite da *S. aureus* acuta", poiché i risultati nell'endpoint primario (guarigione batteriologica raggiunta in 7 vacche in esame su 8, ma in nessuna delle 9 vacche di controllo) e in alcuni degli endpoint secondari (in particolare la conta delle cellule somatiche) erano convincenti. I dati non erano tuttavia adeguati per corroborare l'indicazione mastite cronica o subclinica o mastite causata da altri batteri, come *S. uberis*.

Altre indicazioni nei bovini e tutte le indicazioni nei suini

Per tutte le altre indicazioni e per tutti gli altri regimi posologici nei bovini (ossia metrite, infezioni enteriche, onfalite, onfaloflebite, artrite, ascessi interdigitali) e per tutte le indicazioni nei suini i dati non sono sufficienti o non sono disponibili dati.

Resistenza agli antimicrobici

Riguardo ai patogeni respiratori nei bovini, come *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, i valori delle MIC *in vitro* della spiramicina sono in genere elevati, ma il loro modello di distribuzione monomodale non indica una frazione resistente di rilievo. Inoltre, il confronto tra dati delle MIC precedenti con quelli determinati più di recente è complicato dai diversi metodi di laboratorio utilizzati e dall'inesistenza di valori soglia (*breakpoint*) convalidati per la medicina veterinaria. Pertanto, al momento non è possibile valutare appieno il rischio di sviluppo di resistenza tra questi batteri.

Per quanto concerne i patogeni della mastite bovina, quali *S. aureus* e *S. uberis*, esiste già una percentuale resistente di ceppi, come evidenziato dai recenti programmi di monitoraggio. Mentre per *S. aureus* questa frazione era inferiore al 10 % dei ceppi esaminati, il modello di distribuzione delle MIC

trimodale ottenuto per *S. uberis* indicava che, oltre alla frazione sensibile, il 10 % dei ceppi esaminati presentava una sensibilità intermedia e il 20 % era resistente.

Tempi di attesa

Suanovil 20

In seguito alla valutazione dell'efficacia, la dose raccomandata per le infezioni respiratorie nei bovini è di 100 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare due volte a 48 ore d'intervallo.

La dose raccomandata per la mastite clinica acuta nelle vacche in lattazione, causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina, è di 30 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare due volte a 24 ore d'intervallo.

Studi sulla deplezione dei residui eseguiti alla dose di 100 000 UI/kg di peso corporeo, somministrata per via intramuscolare a 48 ore d'intervallo, erano disponibili per i bovini adulti. La determinazione dei tempi di attesa si è basata sullo studio più affidabile e condotto nel modo migliore. Utilizzando l'analisi statistica¹, la deplezione dei residui nei siti d'iniezione suggeriva un tempo di attesa di 52 giorni. Tuttavia, poiché la valutazione aveva individuato alcune carenze, come l'assenza di campioni dell'area circostante il sito d'iniezione nei bovini adulti, si è ritenuto necessario utilizzare un approccio alternativo¹ e aggiungere un margine di sicurezza del 20 %. Si raccomanda pertanto un tempo di attesa di 62 giorni per carne e visceri. Il volume massimo da iniettare è di 20 ml per sito d'iniezione, poiché questo è stato il volume massimo somministrato nello studio sulla deplezione dei residui.

Sulla base di uno studio sulla deplezione dei residui eseguito in conformità delle linee guida attuali² relative alla determinazione dei tempi di attesa per il latte, si può raccomandare un tempo di attesa di 27 mungiture (13,5 giorni) per il latte. Questo tempo di attesa è valido per Suanovil 20, somministrato alla dose di 30 000 UI/kg di peso corporeo, per via intramuscolare, due volte a 24 ore d'intervallo.

Dal momento che non era stato fornito alcuno studio sulla deplezione dei residui dopo la somministrazione di 100 000 UI/kg per via intramuscolare due volte a 48 ore d'intervallo, non è raccomandato alcun tempo di attesa per il latte a questo regime posologico. Pertanto, Suanovil 20 non deve essere usato per il trattamento di infezioni respiratorie in animali che producono latte per consumo umano.

Spirovet

In seguito alla valutazione dell'efficacia, la dose raccomandata per le infezioni respiratorie nei bovini è di 100 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare due volte a 48 ore d'intervallo.

La dose raccomandata nelle vacche in lattazione per la mastite clinica acuta causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina è di 30 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare due volte a 24 ore d'intervallo.

Poiché Spirovet si è dimostrato bioequivalente a Suanovil 20, si può presumere che il tempo richiesto per li livelli di residui nel muscolo diverso dal sito d'iniezione, nel fegato, nel grasso, nel rene e nel latte sia identico per i due prodotti. Tuttavia, in linea con la linea guida del CVMP sulla conduzione degli

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 on 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

studi di bioequivalenza nei medicinali veterinari (EMA/CVMP/016/00)³, per stabilire il profilo di deplezione dei residui nel sito d'iniezione sono necessari dati specifici per il prodotto.

È stato condotto uno studio alla dose raccomandata di 100 000 UI/kg di peso corporeo somministrata due volte a 48 ore d'intervallo, che ha dimostrato che i residui nel muscolo del sito d'iniezione erano ancora al di sopra dei limiti massimi di residui per il muscolo (200 µg/kg) a 49 giorni dal trattamento. Utilizzando l'analisi statistica, il tempo di attesa calcolato per la carne e i visceri di bovino è di 75 giorni. Questo tempo di attesa è valido dopo la somministrazione di 100 000 UI/kg di peso corporeo due volte a 48 ore d'intervallo. Il volume massimo da iniettare è di 15 ml per sito d'iniezione, poiché questo è stato il volume massimo somministrato nello studio sulla deplezione dei residui.

Non sono stati forniti dati sulla deplezione dei residui nel latte dopo la somministrazione di Spirovet alla dose di 30 000 UI per kg di peso corporeo, per via intramuscolare, due volte a 24 ore d'intervallo. Tuttavia, dal momento che Spirovet è bioequivalente a Suanovil 20 è possibile raccomandare lo stesso tempo di attesa di 27 mungiture (13,5 giorni). Questo tempo di attesa è valido per Spirovet somministrato alla dose di 30 000 UI/kg di peso corporeo, per via intramuscolare, due volte a 24 ore d'intervallo.

Dal momento che non era stato fornito alcuno studio sulla deplezione dei residui dopo la somministrazione di 100 000 UI/kg per via intramuscolare due volte a un intervallo di 48 ore, non è raccomandato alcun tempo di attesa per il latte a questo regime posologico. Pertanto, Spirovet non deve essere usato per il trattamento di infezioni respiratorie in animali che producono latte per consumo umano.

Captalin

La dose raccomandata per le infezioni respiratorie nei bovini è di 100 000 UI/kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare, due volte a 48 ore d'intervallo.

Uno studio condotto alla dose raccomandata ha evidenziato che i residui nel muscolo del sito d'iniezione erano al di sotto dei limiti massimi di residui (200 µg/kg) al giorno 52. Poiché lo studio presentava alcuni difetti (assenza di dati per tessuti diversi dal sito d'iniezione e in alcuni campioni residui nell'area circostante il sito d'iniezione più elevati che nel centro), si è ritenuto necessario utilizzare un approccio alternativo e aggiungere un margine di sicurezza del 30 %, ottenendo così un tempo di attesa di 68 giorni per la carne e i visceri di bovino. Il volume massimo da iniettare è di 15 ml per sito d'iniezione, poiché questo è stato il volume massimo somministrato nello studio sulla deplezione dei residui.

Poiché non sono stati forniti studi sulla deplezione dei residui nel latte, non si raccomanda alcun tempo di attesa per il latte. Captalin non deve quindi essere usato in animali che producono latte per consumo umano.

3. Valutazione rischio/beneficio

Nel complesso, il rapporto rischi/benefici di tutti i medicinali interessati è ritenuto positivo, a condizione che il loro uso sia limitato al trattamento delle infezioni respiratorie dei bovini causate da ceppi sensibili di *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*, a una dose di 100 000 UI/kg, somministrata per via intramuscolare due volte a 48 ore d'intervallo.

Il rapporto rischi/benefici di Suanovil 20 e Spirovet è ritenuto positivo, a condizione che il loro uso nel trattamento della mastite sia limitato al trattamento della mastite bovina acuta da *S. aureus*, causata

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

da ceppi sensibili, a una dose di 30 000 UI/kg, somministrata per via intramuscolare due volte a 24 ore d'intervallo.

Per tutte le altre indicazioni e per tutti gli altri regimi posologici nei bovini (ossia metrite, infezioni enteriche, onfalite, onfaloflebite, artrite, ascessi interdigitali) e per tutte le indicazioni nei suini i dati non sono sufficienti o non sono disponibili dati. Pertanto, il rapporto rischi/benefici è ritenuto negativo per tali indicazioni nei bovini e per tutte le indicazioni nei suini. Di conseguenza, queste indicazioni/questi regimi posologici nei bovini e nella specie di destinazione suini devono essere cancellati dalle informazioni sul prodotto.

I tempi di attesa per la carne e il latte di bovino devono essere modificati secondo quanto proposto, al fine di garantire la sicurezza dei consumatori.

Qualità, sicurezza per gli animali di destinazione, sicurezza per l'utilizzatore e rischio ambientale non sono stati valutati in questa procedura di deferimento.

Il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali oggetto della presente procedura è stato ritenuto positivo, fatte salve le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto (vedere allegato III).

Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi

Considerato che:

- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che le indicazioni fornite nell'allegato III fossero giustificate;
- sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha ritenuto che tutte le altre indicazioni e tutti gli altri regimi posologici nei bovini e tutte le indicazioni nei suini dovessero essere cancellati dalle informazioni sul prodotto;
- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui nei bovini, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa dovessero essere modificati al fine di garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici complessivo per i medicinali veterinari (vedere allegato I), fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Suanovil 20 e denominazioni associate, Captalin e denominazioni associate e relativi generici, al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i foglietti illustrativi come indicato nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi

A. Per Suanovil 20 e denominazioni associate elencate nell'allegato I contenenti 600 000 UI di spiramicina per ml

[Cancellare la specie di destinazione suini e tutte le informazioni relative a questa specie dalle informazioni sul prodotto.](#)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.1 Specie di destinazione

Bovini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Trattamento della mastite clinica acuta causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina nelle vacche in lattazione.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Non somministrare più di 20 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'impiego del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

La mastite causata da *S. aureus* deve essere trattata quando si osservano i segni clinici.

Devono essere trattati solo casi acuti di mastite causata da *S. aureus* con segni clinici osservati da meno di 24 ore.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

Mastite: 30 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 100 kg di peso corporeo), due volte a 24 ore d'intervallo.

Infezioni respiratorie: 100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 30 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 20 ml per ogni sito d'iniezione. Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Qualora siano necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 24 o 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

4.11 Tempo(i) di attesa

Mastite:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: in caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La spiramicina agisce sulla sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50S, inibendo la fase di traslocazione. La spiramicina è in grado di raggiungere concentrazioni tissutali così elevate da riuscire a penetrare nelle cellule per legarsi alle subunità ribosomiali 50S.

La spiramicina è un antimicrobico che esercita un'azione batteriostatica nei confronti dei micoplasmi, dei batteri Gram-negativi e dei batteri Gram-positivi.

La spiramicina è attiva nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Le seguenti concentrazioni minime inibenti (MIC) sono state determinate per la spiramicina in isolati europei raccolti da animali malati, tra il 2007 e il 2012:

Specie di batteri	Origine	Numero di ceppi	MIC della spiramicina (µg/ml)		
			Intervallo	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bovini	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bovini	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bovini	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Dopo l'iniezione intramuscolare, la spiramicina viene assorbita rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 3 ore. La spiramicina è una base debole, non ionizzata e liposolubile, che attraversa facilmente le membrane cellulari mediante diffusione passiva. La spiramicina si lega debolmente alle proteine plasmatiche. La sua distribuzione nei tessuti è ampia, con concentrazioni elevate in particolare in secrezioni bronchiali, parenchima polmonare, macrofagi alveolari, mammelle e latte.

La spiramicina è metabolizzata a livello epatico e il suo metabolita principale, la neospiramicina, possiede attività antimicrobica.

La spiramicina viene eliminata principalmente per escrezione biliare.

Etichettatura:

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Mastite:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: In caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Foglio illustrativo:

4. INDICAZIONI

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.

Trattamento della mastite clinica acuta causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina nelle vacche in lattazione.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

Mastite: 30 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 100 kg di peso corporeo), due volte a 24 ore d'intervallo.

Infezioni respiratorie: 100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 30 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 20 ml per ogni sito d'iniezione. Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Qualora siano necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 24 o 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

10. TEMPO DI ATTESA

Mastite:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 62 giorni.

Latte: in caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Non somministrare più di 20 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

La mastite causata da *S. aureus* deve essere trattata quando si osservano i segni clinici.

Devono essere trattati solo casi acuti di mastite causata da *S. aureus* con segni clinici osservati da meno di 24 ore.

B. Per Spirovet e denominazioni associate elencate nell'allegato I contenenti 600 000 UI di spiramicina per ml

Cancellare la specie di destinazione suini e tutte le informazioni relative a questa specie dalle informazioni sul prodotto.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.1 Specie di destinazione

Bovini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Trattamento della mastite clinica acuta causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina nelle vacche in lattazione.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

La mastite causata da *S. aureus* deve essere trattata quando si osservano i segni clinici.

Devono essere trattati solo casi acuti di mastite causata da *S. aureus* con segni clinici osservati da meno di 24 ore.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

Mastite: 30 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 100 kg di peso corporeo), due volte a 24 ore d'intervallo.

Infezioni respiratorie: 100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 30 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Se sono necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 24 o 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste

istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

4.11 Tempo(i) di attesa

Mastite:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: In caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La spiramicina agisce sulla sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50S, inibendo la fase di traslocazione. La spiramicina è in grado di raggiungere concentrazioni tissutali così elevate da riuscire a penetrare nelle cellule per legarsi alle subunità ribosomiali 50S.

La spiramicina è un antibiotico che esercita un'azione batteriostatica nei confronti dei micoplasmi, dei batteri Gram-negativi e dei batteri Gram-positivi.

La spiramicina è attiva nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Le seguenti concentrazioni minime inibenti (MIC) sono state determinate per la spiramicina in isolati europei raccolti da animali malati, tra il 2007 e il 2012:

Specie di batteri	Origine	Numero di ceppi	MIC della spiramicina (µg/ml)		
			Intervallo	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bovini	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bovini	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bovini	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Dopo l'iniezione intramuscolare, la spiramicina viene assorbita rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 3 ore. La spiramicina è una base debole, non ionizzata e liposolubile, che attraversa facilmente le membrane cellulari mediante diffusione passiva. La spiramicina si lega debolmente alle proteine plasmatiche. La sua distribuzione nei tessuti è ampia, con concentrazioni elevate in particolare in secrezioni bronchiali, parenchima polmonare, macrofagi alveolari, mammelle e latte.

La spiramicina è metabolizzata a livello epatico e il suo metabolita principale, la neospiramicina, possiede attività antimicrobica.

La spiramicina viene eliminata principalmente per escrezione biliare.

Etichettatura:

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Mastite:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: In caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Foglio illustrativo:

4. INDICAZIONI

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.
Trattamento della mastite clinica acuta causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla spiramicina nelle vacche in lattazione.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

Mastite: 30 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 100 kg di peso corporeo), due volte a 24 ore d'intervallo.

Infezioni respiratorie: 100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 5 ml di prodotto per 30 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Se sono necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 24 o 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

10. TEMPO DI ATTESA

Mastite:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: 13,5 giorni.

Infezioni respiratorie:

Carne e visceri: 75 giorni.

Latte: In caso di trattamento alla dose richiesta per le malattie respiratorie, l'uso del medicinale non è autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

La mastite causata da *S. aureus* deve essere trattata quando si osservano i segni clinici.

Devono essere trattati solo casi acuti di mastite causata da *S. aureus* con segni clinici osservati da meno di 24 ore.

C. Per Captalin e denominazioni associate elencate nell'allegato I contenenti 1 000 000 UI di spiramicina per ml

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.1 Specie di destinazione

Bovini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione. Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Qualora siano necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

4.11 Tempo(i) di attesa

Carne e visceri: 68 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La spiramicina agisce sulla sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50S, inibendo la fase di traslocazione. La spiramicina è in grado di raggiungere concentrazioni tissutali così elevate da riuscire a penetrare nelle cellule per legarsi alle subunità ribosomiali 50S.

La spiramicina è un antimicrobico che esercita un'azione batteriostatica nei confronti dei micoplasmi, dei batteri Gram-negativi e dei batteri Gram-positivi.

La spiramicina è attiva nei confronti di *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida*.

Le seguenti concentrazioni minime inibenti (MIC) sono state determinate per la spiramicina in isolati europei raccolti da animali malati, tra il 2007 e il 2012:

Specie di batteri	Origine	Numero di ceppi	MIC della spiramicina (µg/ml)		
			Intervallo	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bovini	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bovini	149	4 -512	64	128

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Dopo l'iniezione intramuscolare, la spiramicina viene assorbita rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro 3 ore. La spiramicina è una base debole, non ionizzata e liposolubile, che attraversa facilmente le membrane cellulari mediante diffusione passiva. La spiramicina si lega debolmente alle proteine plasmatiche. La sua distribuzione nei tessuti è ampia, con concentrazioni elevate in particolare in secrezioni bronchiali, parenchima polmonare, macrofagi alveolari, mammelle e latte.

La spiramicina è metabolizzata a livello epatico e il suo metabolita principale, la neospiramicina, possiede attività antimicrobica.

La spiramicina viene eliminata principalmente per escrezione biliare.

Etichettatura:

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. TEMPO DI ATTESA

Carne e visceri: 68 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Foglietto illustrativo:

4. INDICAZIONI

Trattamento delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e *Mannheimia haemolytica*.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

Il peso corporeo deve essere determinato nel modo più accurato possibile al fine di evitare il sottodosaggio.

100 000 UI di spiramicina per kg di peso corporeo (ossia 1 ml di prodotto per 10 kg di peso corporeo), due volte a 48 ore d'intervallo.

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

Se ciò comporta la suddivisione della dose in due iniezioni, praticare le iniezioni sui lati opposti del collo. Se sono necessarie più di due iniezioni, mantenere una distanza di almeno 15 cm tra le iniezioni praticate sullo stesso lato del collo.

Per la seconda dose (dopo 48 ore) si deve seguire la stessa prassi, assicurando che sia mantenuta una distanza di almeno 15 cm fra tutte le iniezioni somministrate nell'ambito del trattamento. Questa procedura è necessaria al fine di tenere separati i singoli siti d'iniezione. L'inosservanza di queste istruzioni può comportare livelli di residui superiori ai limiti massimi di residui determinati di 200 µg/kg per il muscolo.

10. TEMPO DI ATTESA

Carne e visceri: 68 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

Non somministrare più di 15 ml per ogni sito d'iniezione.

L'uso del medicinale deve basarsi sui test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) in merito alla sensibilità dei batteri bersaglio. L'uso del medicinale non conforme alle istruzioni riportate nelle informazioni sul prodotto può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla spiramicina. Quando si utilizza il prodotto si devono tenere in considerazione le politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.