

Anness I

**Lista tal-ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodotti
medicinali veterinarji, speċi ta' annimal, applikanti/detenturi
tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri**

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem tal-prodott mediċinali	INN	Qawwa	Ghamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal
Il-Belġju	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Il-Belġju	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat
Il-Bulgarija	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Il-Bulgarija	Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен развор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml soluzzjoni għall- injezzjoni għall-frat u l-ħnieżer	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
Ir-Repubblika Ċeka	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Franza	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
Ir-Repubblika Ċeka	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Franza	Spirovet 600 000 IU/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-frat u l-ħnieżer	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
L-Estonja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
L-Estonja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Franza	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem tal-prodott mediċinali	INN	Qawwa	Ghamla farmaċewtika	Speċi ta' animal
Franza	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Franza	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat
Franza	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Franza	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Franza	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Franza	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML soluzzjoni injettabbli pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Il-Greċja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
L-Ungerija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
L-Ungerija	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest L-Ungerija	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq	Isem tal-prodott mediċinali	INN	Qawwa	Ghamla farmaċewtika	Speċi ta' animal
L-Irlanda	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Franza	Spirovet 600 000 IU/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-frat u l-ħnieżer	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
L-Italja	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano L-Italja	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat
L-Italja	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano L-Italja	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
L-Italja	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) L-Italja	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
II-Latvja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer
II-Litwanja	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Franza	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat ħnieżer

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem tal-prodott mediċinali	INN	Qawwa	Ghamla farmaċewtika	Speċi ta' animal
Il-Portugall	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 Il-Portugall	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Il-Portugall	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Il-Portugall	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Ir-Rumanija	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANZA	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Ir-Rumanija	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Franza	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Is-Slovakkja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Franza	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Is-Slovenja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Franza	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant / Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem tal-prodott mediċinali	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal
Spanja	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Spanja	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer
Ir-Renju Unit	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Ir-Renju Unit	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat Ħnieżer

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Suanovil 20 u ismijiet assoċjati, Captalin u ismijiet assoċjati u l-prodotti ġeneriċi tagħhom (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Il-prodotti mediċinali veterinarji Suanovil 20 soluzzjoni għall-injezzjoni u l-prodott ġeneriku tiegħu huma soluzzjonijiet għall-injezzjoni li fihom 20 g spiramycin għal kull 100 ml, li jikkorrispondu għal 600 000 IU spiramycin għal kull ml.

Captalin soluzzjoni għall-injezzjoni fih 31.25 g spiramycin għal kull 100 ml, li jikkorrispondi għal 1 000 000 IU spiramycin għal kull ml.

Spiramycin huwa antibijotiku makrolidu li jeżerċita azzjoni batterjostatika kontra l-batterji tal-Mikolażma, Gram-negattivi u Gram-pożittivi li jikkawżaw infezzjonijiet fl-ifrat u l-ħnieżer.

Il-prodott mediċinali veterinarju Suanovil 20 u ismijiet assoċjati ġie awtorizzat minn diversi Stati Membri għall-użu fl-ifrat għall-kura u l-prevenzjoni ta' infezzjonijiet respiratorji u infezzjonijiet gastrointestinali, mastite, metrite, onfalite u omfaloflebite, artrite u axxessi interdigiċali f'doża ta' 30 000 IU/kg piż tal-ġisem darba jew darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa għall-frat adulti u f'doża ta' 75 000 IU/kg piż tal-ġisem darba jew darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa għall-għoġġiela. Fil-ħnieżer, il-prodott ġie awtorizzat għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji, sogħla waqt it-trobbija tal-ħnieżer, rinite atrofika, infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus spp.*, erisipela, artrite, il-kura u l-prevenzjoni ta' mastite, il-prevenzjoni ta' infezzjonijiet wara t-twelid fi qżieqez u gastro-enterite infettiva f'doża ta' 75 000 IU/kg piż tal-ġisem darba jew darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Għandu jiġi nnotat li l-prodott ġeneriku, Spirovet, ġie awtorizzat f'diversi Stati Membri għal lista ta' indikazzjonijiet ristretta, biss jiġifieri fi frat għall-kura ta' mard respiratorju, mastite, metrite u nekrobakillozi interdigiċali f'doża ta' 30 000 IU/kg darba jew darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa. Fil-majjali nisa ġie awtorizzat għall-kura ta' mastite f'75 000 IU/kg darba jew darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni Captalin ġiet awtorizzata minn diversi Stati Membri għall-użu fl-ifrat għall-kura ta' mard respiratorju f'doża ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa u għall-metafilazi ta' mard respiratorju f'doża waħda ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem.

Minħabba t-tħassib relatat mal-effikaċja, ir-reżistenza antimikrobika u l-perjodi ta' tiżmim, fit-12 ta' Settembru 2012, il-Ġermanja ppreżentat lill-Aġenzija, notifika ta' riferiment skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għal Suanovil 20 u ismijiet assoċjati, Captalin u ismijiet assoċjati u l-prodotti ġeneriċi tagħhom. Il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP) intalab jagħti opinjoni dwar l-indikazzjonijiet, ir-reġimi ta' dożaġġ u l-perjodi ta' tiżmim fl-ifrat u l-ħnieżer, sabiex tiġi assicurata kura effikaċi u jitbaxxa r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza antimikrobika għal spiramycin filwaqt li titqies id-dejta disponibbli u biex jiġu armonizzati l-perjodi ta' tiżmim fl-ifrat u l-ħnieżer għall-prodotti kkonċernati.

2. Diskussjoni tad-dejta disponibbli

Kwistjonijiet ta' effikaċja

Frat (għoġġiela)

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica* f'reġim ta' dożaġġ ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

L-indikazzjoni kienet issostanzjata minn dejta dwar is-suxxettibbiltà *in vitro* għal *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica* u minn dejta farmakokinetika ta' spiramycin fl-ispeċijiet li fuqhom kien ser jintuża l-prodott, abbażi ta' liema twettqet valutazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika dettaljata (PK/PD). Barra minn hekk, giet ipprezentata dejta dwar l-effikaċja biex tappoġġja l-indikazzjoni msemmija fuq.

Dejta dwar is-suxxettibbiltà *in vitro* preċedenti u aktar reċenti tal-patoġeni fil-mira giet derivata minn numru kbir ta' varjanti miġbura minn frat f'diversi Stati Membri tal-UE. Għalkemm ir-riżultati mill-laboratorji differenti jistgħu jitqabblu biss b'riserva minhabba l-metodi differenti użati, il-Konċentrazzjonijiet Minimi Inibitorji (MIC) ta' spiramycin għall-patoġeni rilevanti tal-passaġġ respiratorju bħal *Pasteurella* u *Mannheimia spp.* kienu ġeneralment distribwiti f'mudell mono-modal fin-naħa tal-lemin tal-kurva ta' distribuzzjoni tal-MIC b'valuri MIC₉₀ madwar 64 µg/ml għall-iżolati tal-bovini, u dan jissuġġerixxi suxxettibbiltà *in vitro* ta' dawn il-batterji għal spiramycin.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi derivati mill-istudji speċifiċi wrew li fil-plażma, bir-reġim ta' kura, intlaħqu livelli relattivament baxxi ta' spiramycin (C_{max}: 6-10 IU/ml li jikkorrispondu għal 2-3 µg/ml), filwaqt li livelli ferm ogħla ta' spiramycin intlaħqu fil-ħasil bronkoalveolari (4-5 darbiet tal-livelli fil-plażma) u fit-tessut tal-pulmun (100 darba tal-livelli fil-plażma). Il-livelli fil-pulmun iddeterminati wara dan ir-reġim ta' kura laħqu multiplu tal-livelli korrispondenti fil-plażma minn 4 sigħat wara l-injezzjoni 'l quddiem u ppersistew fuq livell għoli għal 32 siegħa wara injezzjoni waħda. Kienu ddeterminati konċentrazzjonijiet partikolarment għoljin ta' spiramycin fil-makrofagi tal-pulmoni. Il-livelli ta' spiramycin fit-tessuti u l-fluwidi żdiedu aktar meta spiramycin kien injettat għat-tieni darba wara 48 siegħa.

Permezz tal-użu tad-dejta farmakodinamika u farmakokinetika msemmija hawn fuq, twettqet valutazzjoni PK/PD iddettaljata, li kienet ibbażata fuq żewġ parametri: it-T>MIC (il-ħin matul liema l-konċentrazzjoni taqbeż l-MIC), li huwa rrakkomandat għal antibijotiċi bħall-makrolidi, u l-AUC/MIC (l-erja taħt il-kurva għall-MIC), li huwa rrakkomandat għal makrolidi speċifiċi bħal azithromycin. Fl-aġġar xenarju ġie propost proporzjon AUC/MIC ta' 100-125 siegħa bħala mira għal spiramycin.

Meta jiġu applikati dawn il-kunċetti, ġie konkluż li abbażi tal-kunsiderazzjonijiet PK/PD fl-ifrat, wara 2 injezzjonijiet f'100 000 IU/kg piż tal-ġisem f'intervall ta' 48 siegħa, il-konċentrazzjonijiet ta' spiramycin fil-pulmun, il-makrofagi u l-ħasil bronkoalveolari laħqu l-patoġeni respiratorji b'MICs sa 128 µg/ml. Wieħed jassumi li meta mqabbel ma' dak fl-ifrat, il-profil farmokinetiku ta' spiramycin fl-għoġġiela jkun simili jew aktar favorevoli.

Għall-kura ta' mard respiratorju fil-bovini, ġew ipprezentati diversi studji kliniċi xierqa mill-1988 u l-1989 permezz tar-reġim tad-dożaġġ ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem darba jew darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa. F'dawn l-istudji, l-effikaċja ta' spiramycin tqabblat ma' kontrolli negattivi jew ma' antibijotiċi oħrajn approvati għal dawn l-indikazzjonijiet (oxytetracycline u tylosin). Spiramicin intwera li huwa aktar effikaċi u b'rata ta' rikaduta aktar baxxa meta mqabbel mal-kontrolli pożittivi.

Baqar li jreddgħu

Kura ta' mastite klinika akuta kkawżata minn baqar li jreddgħu minn razez ta' *Staphylococcus aureus* sensittivi għal spiramycin f'reġim ta' dożaġġ ta' 30 000 IU/kg piż tal-ġisem darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

L-indikazzjoni kienet issostanzjata minn dejta dwar is-suxxettibbiltà *in vitro* għal razez ta' *Staphylococcus aureus* u minn dejta PK ta' spiramycin fl-ispeċijiet li fuqhom ser jintuża l-prodott, abbażi ta' liema twettqet valutazzjoni PK/PD iddettaljata. Barra minn hekk, giet ipprezentata dejta dwar l-effikaċja biex tappoġġja l-indikazzjoni msemmija qabel.

Id-dejta minn programm ta' monitoraġġ tas-sorveljanza klinika (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) turi li parti konsiderevoli ta' razez ta' mastite fil-bovini ta' *S. aureus* kienet suxxettibbli għal spiramycin *in vitro*, b'MIC₅₀ u MIC₉₀ ta' 4 µg/ml u 8 µg/ml, rispettivament. Kienet osservata popolazzjoni reżistenti limitata 'l fuq minn 64 µg/ml. Il-mudell ta' distribuzzjoni tal-MIC ma nbidilx ħafna matul dawn l-aħħar snin.

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' spiramycin fid-doża ta' 30 000 IU/kg piż tal-ġisem ġew eżaminati fi studju wieħed. Il-karatteristiċi farmakokinetiċi derivati minn dan l-istudju wrew li fil-plażma, intlaħqu livelli ta' spiramycin relattivament baxxi (Cmax: 1.44 IU/ml li jikkorrispondu għal 0.45 µg/ml) bir-regim ta' kura, filwaqt li livelli kunsiderevolment oghla ta' spiramycin intlaħqu fil-ħalib (50 darba l-livelli fil-plażma).

Permezz ta' dejta farmakodinamika u farmakokinetika msemija hawn fuq, twettqet valutazzjoni PK/PD iddettaljata, li kienet ibbażata fuq żewġ parametri: it-T>MIC, li huwa rrakkomandat għal antibjotiċi dipendenti fuq il-ħin bħall-makrolidi, u l-AUC/MIC, li huwa rrakkomandat għal makrolidi speċifiċi bħal azithromycin.

Id-dejta klinika dwar il-mastite fil-bovini kienet tikkonsisti prinċipalment minn studju sperimentali dwar il-mastite *S. aureus* permezz ta' razza ta' sfida b'MIC ta' spiramycin ta' 4 µg/ml. Minkejja diversi limitazzjonijiet, b'mod partikolari n-numru żgħir ta' annimali u l-perjodu ta' osservazzjoni qasir (14-il jum), l-istudju nstab li huwa xieraq biex jiġġustifika l-indikazzjoni 'mastite *S. aureus*' akuta, peress li r-riżultat fil-punt ta' tmiem primarju (kura batterjoloġika kienet intlaħqet f'7 minn 8 baqar tat-test, iżda fl-ebda mid-9 baqar tal-verifika) u xi wħud mill-punti ta' tmiem sekondarji (b'mod partikolari l-għadd ta' ċelloli somatiċi) kienu konvinċenti. Madankollu, id-dejta ma kinitx xierqa biex tappoġġja mastite subklinika jew kronika jew mastite kkawżata minn batterji oħra bħal *S. uberis*.

Indikazzjonijiet oħra fl-ifrat u l-indikazzjonijiet kollha fil-ħnieżer

M'hemm ebda dejta jew hemm dejta limitata għall-indikazzjonijiet u r-regimi ta' dożaġġ l-oħrajn kollha fl-ifrat (jiġifieri metrite, infezzjonijiet enteriċi, onfalite, omfaloflebite, artrite, axxessi interdiġitali) u l-indikazzjonijiet l-oħrajn kollha fil-ħnieżer.

Reżistenza antimikrobika

Fir-rigward tal-patoġeni respiratorji tal-bovini bħal *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*, il-valuri MIC *in vitro* ta' spiramycin huma ġeneralment għoljin, iżda d-distribuzzjoni mono-modali tagħhom ma tindika ebda parti reżistenti rilevanti. Barra minn hekk, it-tqabbil ta' dejta MIC preċedenti ma' dik iddeterminata aktar reċentement, huwa kkompikat mill-metodi differenti tal-laboratorju użati, u mill-fatt li ma jeżistu ebda punti ta' waqfa għall-medicina veterinarja. Għalhekk, ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza fost dawn il-batterji fil-preżent ma jistax jiġi evalwat b'mod sħiħ.

Fir-rigward tal-patoġeni tal-mastite tal-bovini bħal *S. aureus* u *S. uberis*, diġà jeżisti proporzjon reżistenti ta' razez, kif inhuwa evidenti minn programmi ta' sorveljanza reċenti. Filwaqt li għal *S. aureus* din il-parti tammonta għal anqas minn 10 % tar-razez eżaminati, il-mudell ta' distribuzzjoni tal-MIC tri-modali miksub għal *S. uberis* indika li flimkien mal-parti tas-suxxettibbiltà, 10 % tar-razez eżaminati kellhom suxxettibbiltà intermedja u 20 % kienu reżistenti.

Perjodi ta' tiżmim

Suanovil 20

Minbarra l-valutazzjoni tal-effikaċja, id-doża rakkomandata għall-infezzjonijiet respiratorji fl-ifrat hija 100 000 IU/kg piż tal-ġisem, li tingħata fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Id-doża rakkomandata għal mastite klinika akuta f'baqar li jreddgħu kkawżata minn razez *Staphylococcus aureus* suxxettibbli għal spiramycin hija 30 000 IU/kg piż tal-ġisem, mogħtija fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

L-istudji dwar it-tnaqqis tar-residwi fid-doża ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem, fil-muskoli f'intervall ta' 48 siegħa, kienu disponibbli fl-ifrat adulti. L-istabbiliment ta' perjodi ta' tiżmim kien ibbażat fuq l-istudju mwettaq l-aħjar u li huwa l-aktar affidabbli. Permezz tal-analiżi tal-istatistika¹ it-tnaqqis tar-residwi fis-siti tal-injezzjoni ssuġġerew perjodu ta' tiżmim ta' 52 jum. Madankollu peress li l-valutazzjoni identifikat xi nuqqasijiet bħal ebda kampjun tal-madwar tas-sit tal-injezzjoni fl-ifrat, inħasset il-ħtieġa li jintuża approċċ alternattiv¹ u li tiżdied medda ta' sigurtà ta' 20 %. Għalhekk, huwa rrakkomandat perjodu ta' tiżmim ta' 62 jum għal-laħam u l-ġewwieni. Il-volum massimu li għandu jiġi injettat huwa 20 ml f'kull sit ta' injezzjoni peress li dan kien il-volum massimu mogħti fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi.

Abbażi tal-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi mwettaq skont il-gwida attwali² għad-determinazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim għall-ħalib, jista' jiġi rakkomandat perjodu ta' tiżmim ta' 27 taħlibiet (13.5 jiem) għall-ħalib. Dan il-perjodu ta' tiżmim huwa validu għal Suanovil 20 mogħti fid-doża ta' 30 000 IU/għal kull kg piż tal-ġisem, fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Peress li ma ġie pprovdut ebda studju ta' tnaqqis tar-residwi wara l-għoti ta' 100 000 IU/kg fil-muskolu darbtejn b'intervall ta' 48 siegħa, mhuwa rrakkomandat ebda perjodu ta' tiżmim għal dan ir-reġim ta' dożaġġ. Għalhekk Suanovil 20 ma għandux jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Spirovet

Minbarra l-valutazzjoni tal-effikaċja, id-doża rakkomandata għall-infezzjonijiet respiratorji fl-ifrat hija 100 000 IU/kg piż tal-ġisem, li tingħata fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Id-doża rakkomandata għal mastite klinika akuta f'baqar li jreddgħu kkawżata minn razez *Staphylococcus aureus* suxxettibbli għal spiramycin hija 30 000 IU/kg piż tal-ġisem, mogħtija fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Spirovet intwera li huwa bijoekwivalenti għal Suanovil 20 u għaldaqstant wiehed jista' jassumi li l-ħin meħud għal-livelli residwi f'muskolu mhux tas-sit tal-injezzjoni, il-fwied, ix-xaħam, il-kliwi u l-ħalib huwa l-istess għaž-żewġ prodotti. Madankollu, f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar it-twetliq tal-istudji ta' bijoekwivalenza fi prodotti mediċinali veterinarji (EMA/CVMP/016/00)³, hija meħtieġa dejta speċifika dwar il-prodott biex jiġi stabbilit il-profil ta' tnaqqis tar-residwi fis-siti tal-injezzjoni.

Twetliq studju wiehed fid-doża rakkomandata ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa, li wera li r-residwi tal-muskolu tas-sit tal-injezzjoni xorta kienu għadhom aktar mil-limitu massimu tar-residwi għall-muskolu (200 µg/kg) fid-49 Jum wara l-kura. Permezz ta' analiżi statistika, il-perjodu ta' tiżmim ikkalkolat għal-laħam tal-ifrat u l-ġewwieni huwa ta' 75 jum. Dan il-perjodu ta' tiżmim huwa validu wara l-għoti ta' 100 000 IU/kg piż tal-ġisem darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa. Il-volum massimu li għandu jiġi injettat huwa 15 ml f'kull sit ta' injezzjoni peress li dan kien il-volum massimu mogħti fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi.

Ma ġiet ipprovduta ebda dejta dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-ħalib wara l-għoti ta' Spirovet fid-doża ta' 30 000 IU/għal kull kg piż tal-ġisem, fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa. Madankollu, peress li Spirovet huwa ekwivalenti għal Suanovil 20, jista' jiġi rakkomandat l-istess perjodu ta' tiżmim ta'

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

27 taħlibiet (13.5 jiem). Dan il-perjodu ta' tiżmim huwa validu għal Spirovet mogħti fid-doża ta' 30 000 IU/għal kull kg piż tal-ġisem, fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Peress li ma ġie pprovdut ebda studju ta' tnaqqis tar-residwi wara l-ġħoti ta' 100 000 IU/kg fil-muskolu darbtejn b'intervall ta' 48 siegħa, mhuwa rrakkomandat ebda perjodu ta' tiżmim għal dan ir-reġim ta' dożaġġ. Għalhekk Spirovet ma għandux jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Captalin

Id-doża rakkomandata għall-infezzjonijiet respiratorji fl-ifrat hija 100 000 IU/kg piż tal-ġisem, li tingħata fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Studju wieħed li twettaq fid-doża rakkomandata wera li r-residwi fil-muskolu tas-sit tal-injezzjoni kienu inqas mil-limitu tar-residwu massimu (200 µg/kg) fit-52 Jum. Peress li l-istudju għandu xi nuqqasijiet (l-ebda dejta għal tessuti minbarra s-sit tal-injezzjoni u f'xi kampjuni r-residwi fil-madwar tas-sit tal-injezzjoni kienet oġġla milli fil-qalba), kien ikkunsidrat neċessarju li jintuża approċċ alternattiv u li tiżdied medda ta' sigurtà ta' 30 % li rriżultat f'perjodu ta' tiżmim ta' 68 jum għal-laħam tal-ifrat u l-ġewwieni. Il-volum massimu li għandu jiġi injettat huwa 15 ml f'kull sit ta' injezzjoni peress li dan kien il-volum massimu mogħti fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi.

Ma ġie pprovdut ebda studju ta' tnaqqis tar-residwi, għalhekk mhuwa rrakkomandat ebda perjodu ta' tiżmim għall-ħalib. Għalhekk, Captalin ma għandux jintuża fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju

B'mod ġenerali, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti kollha kkonċernati huwa kkunsidrat pożittiv sakemm l-użu tagħhom ikun limitat għall-kura ta' infezzjonijiet respiratorji fil-bovini kkawżati minn razzi suxxettibbli ta' *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica* f'doża ta' 100 000 IU/kg mogħtija fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Suanovil 20 u Spirovet huwa kkunsidrat pożittiv sakemm l-użu tagħhom fil-kura ta' mastite jkun limitat għall-kura ta' mastite akuta *S-auereus* fil-bovini kkawżata minn razzi suxxettibbli f'doża ta' 30 000 IU/kg mogħtija fil-muskolu darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

M'hemm ebda dejta jew hemm dejta limitata għar-reġimi ta' dożaġġ l-oħrajn kollha fl-ifrat (jiġifieri metrite, infezzjonijiet enteriċi, onfalite, omfaloflebite, artrite, axxessi interdiġitali) u l-indikazzjonijiet l-oħra kollha fil-ħnieżer. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa kkunsidrat negattiv għal dawn l-indikazzjonijiet fl-ifrat u l-indikazzjonijiet kollha fil-ħnieżer. Għaldaqstant, dawn l-indikazzjonijiet/reġimi ta' dożaġġ fl-ifrat u l-ħnieżer li fuqhom ser jintuża l-prodott, għandhom jiġihassru mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-perjodi ta' tiżmim għal-laħam tal-ifrat u l-ħalib għandhom jiġu emendati kif propost biex jipprovdur assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur.

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimali li fuqhom ser jintuża l-prodott, is-sigurtà tal-utent u r-riskju ambjentali ma ġewx iġvalutati f'din il-proċedura ta' riferiment.

Il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti taħt din il-proċedura tqies pożittiv soġġett għall-bidliet rakkomandati fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara Anness III).

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif

Billi:

- abbażi tad-dejta disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li l-indikazzjonijiet kif ipprovduti fl-Anness III kienu ġġustifikati;
- abbażi tad-dejta disponibbli, is-CVMP ikkunsidra li kull indikazzjoni u reġim ta' dożaġġ ieħor fl-ifrat u l-indikazzjonijiet kollha fil-ħnieżer għandhom jithassru mill-informazzjoni dwar il-prodott;
- abbażi tad-dejta disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi fl-ifrat, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi ta' rtirar għandhom jiġu emendati biex jipprovdur assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur;
- is-CVMP ikkunsidra li l-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa pożittiv għall-prodotti mediċinali veterinarji (ara anness I), soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda varjazzjonijiet fl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Suanovil 20 u ismijiet assoċjati, Captalin u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tagħhom, sabiex jiġi emendat is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif kif stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarji tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif

A. Għal Suanovil 20 u ismijiet assoċjati tiegħu elenkati fl-Anness I li fihom 600 000 IU spiramycin għal kull ml

Ħassar, ħnieżer tal-ispeċijiet li fuqhom ser jintuża l-prodott, u kwalunkwe informazzjoni relatata ma' dawn l-ispeċijiet mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.1 Speċijiet fil-mira

Frat.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċijiet fil-mira.

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.
Kura ta' mastite klinika akuta kkawżata minn baqar li jreddgħu minn razez ta' *Staphylococcus aureus* sensittivi għal spiramycin.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Tagħtix aktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji isolati mill-annimal. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodotti li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffiċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.

Il-mastite kkawżata minn *S. aureus* għandha tiġi kkurata ladarba jiġu osservati s-sinjali kliniċi.

Għandhom jiġu kkurati biss il-każijiet akuti ta' mastite kkawżati minn *S. aureus* b'sinjali kliniċi osservati għal anqas minn 24 siegħa.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' kif u mnejn jingħata

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx.

Mastite: 30 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 100 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Infezzjonijiet respiratorji: 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 30 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni. Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-ġhonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinżamm distanza ta' mill-anqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-ġhonq.

Għat-tieni doża (wara 24 siegħa jew 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess prattika, filwaqt li jiġi żgurati li tinżamm distanza ta' mill-anqas 15-il ċentimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin. Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi ogħla mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Spiramycin jaġixxi fuq is-sinteżi tal-proteini batteriċi billi jorbot mas-sottounitajiet ta' 50S ribosomal, u jinibixxi l-istadju ta' trażlokazzjoni. Spiramycin jista' jilħaq konċentrazzjonijiet tant għoljin fit-tessuti li jirnexxilu jippenetra fiċ-ċelloli biex jorbot is-sottounitajiet ta' 50S ribosomal.

Spiramycin huwa antimikrobiku li jeżerċita azzjoni batterjostatika kontra l-batterji tal-Mikolażma, Gram-negattivi u Gram-pożittivi.

Spiramycin huwa attiv kontra *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

II-Konċentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (MIC) li ġejjin ġew iddeterminati għal spiramycin fl-iżolati Ewropej miġburin minn annimali morda bejn l-2007 sal-2012:

Speċi ta' batterji	Oriġini	Numru ta' razez	MIC ta' spiramycin (µg / mL)		
			Medda	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Frat	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Frat	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Frat	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-injezzjoni fil-muskolu, spiramycin jiġi assorbit rapidament u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3 sigħat. Spiramycin huwa bażi dgħajfa, mhux jonizzat u liposolubbli li jaqsam faċilment il-membrani ċellulari b'diffużjoni passiva. Spiramycin jintrabat b'mod dgħajf mal-proteini fil-plażma. Id-distribuzzjoni tat-tessut huwa estensiv, b'konċentrazzjoni għolja b'mod partikolari fi tnixxijiet tal-bronki, parenċima tal-pulmun, makrofaġi alveolari, bzieżel u ħalib.

Spiramycin huwa metabolizzat fil-fwied; il-metabolit primarju tiegħu, neospiramycin, għandu attività antimikrobika.

Spiramycin huwa eliminat primarjament permezz ta' eskrezzjoni biljari.

Tikkettar:

5. SPEĊIJET FIL-MIRA

Frat.

8. PERJODU TA' TIŻMIM

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Fuljett ta' tagħrif:

4 INDIKAZZJONIJET

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.

Kura ta' mastite klinika akuta kkawżata minn baqar li jreddgħu minn razez ta' *Staphylococcus aureus* sensittivi għal spiramycin.

7. SPEĊIJET FIL-MIRA

Frat.

8 DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx.

Mastite: 30 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 100 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Infezzjonijiet respiratorji: 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 30 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni. Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinżamm distanza ta' mill-anqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-għonq.

Għat-tieni doża (wara 24 siegħa jew 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess prattika, filwaqt li jiġi żgurat li tinżamm distanza ta' mill-inqas 15-il ċentimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin. Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi oġġla mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 62 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

12. TWISSIJET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Tagħtix aktar minn 20 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji iżolati mill-animall.

Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodott b'mod li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffiċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.

Il-mastite kkawżata minn *S. aureus* għandha tiġi kkurata ladarba jiġu osservati s-sinjali kliniċi.

Għandhom jiġu kkurati biss il-każijiet akuti ta' mastite kkawżati minn *S. aureus* b'sinjali kliniċi osservati għal anqas minn 24 siegħa.

B.Għal Spirovet u ismijiet assoċjati tiegħu elenkati fl-Anness I li fihom 600 000 IU spiramycin għal kull ml

Ħassar, ħnieżer tal-ispeċijiet li fuqhom ser jintuża l-prodott, u kwalunkwe informazzjoni relatata ma' dawn l-ispeċijiet mill-informazzjoni dwar il-prodott.

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.1 Speċijiet fil-mira

Frat.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċijiet fil-mira.

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.
Kura ta' mastite klinika akuta kkawżata minn baqar li jreddgħu minn razez ta' *Staphylococcus aureus* sensittivi għal spiramycin.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji iżolati mill-animall. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodotti b'mod li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.

Il-mastite kkawżata minn *S. aureus* għandha tiġi kkurata ladarba jiġu osservati s-sinjali kliniċi. Għandhom jiġu kkurati biss il-każijiet akuti ta' mastite kkawżati minn *S. aureus* b'sinjali kliniċi osservati għal anqas minn 24 siegħa.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' kif u mnejn jingħata

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx. Mastite: 30 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 100 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Infezzjonijiet respiratorji: 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 30 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinzamm distanza ta' mill-anqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-għonq.

Għat-tieni doża (wara 24 siegħa jew 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess prattika, filwaqt li jiġi żgurat li tinzamm distanza ta' mill-anqas 15-il ċentimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin. Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi 'l fuq mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Spiramycin jaġixxi fuq is-sinteżi tal-proteini batteriċi billi jorbot mas-sottounitajiet ta' 50S ribosomal, u jinibixxi l-istadju ta' trażlokazzjoni. Spiramycin jista' jilħaq konċentrazzjonijiet tant għoljin fit-tessuti li jirnexxielu jippenetra fiċ-ċelloli biex jorbot is-sottounitajiet ta' 50S ribosomal.

Spiramycin huwa antibijotiku li jeżerċita azzjoni batterjostatika kontra l-batterji tal-Mikolażma, Gram-negattivi u Gram-pożittivi.

Spiramycin huwa attiv kontra *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*.

II-Konċentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (MIC) li ġejjin ġew iddeterminati għal spiramycin fl-iżolati

Ewropej miġbura minn annimali morda bejn l-2007 sal-2012:

Speċi ta' batterji	Oriġini	Numru ta' razez	MIC ta' spiramycin (µg / mL)		
			Medda	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Frat	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Frat	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Frat	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-injezzjoni fil-muskolu, spiramycin jiġi assorbit rapidament u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3 sigħat. Spiramycin huwa bażi dgħajfa, mhux jonizzat u liposolubbli li jaqsam faċilment il-membrani ċellulari b'diffużjoni passiva. Spiramycin jintrabat b'mod dgħajef mal-proteini fil-plażma. Id-distribuzzjoni tat-tessut huwa estensiv, b'konċentrazzjoni għolja b'mod partikolari f'tnixxijiet tal-bronki, parenċima tal-pulmun, makrofaġi alveolari, bżiežel u ħalib.

Spiramycin huwa metabolizzat fil-fwied; il-metabolit primarju tiegħu, neospiramycin, għandu attività antimikrobika.

Spiramycin huwa eliminat primarjament permezz ta' eskrezzjoni biljari.

Tikkettar:

5. SPEĊIJIET FIL-MIRA

Frat.

8. PERJODU TA' TIŻMIM

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Fuljett ta' tagħrif:

4 INDIKAZZJONIJIET

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.

Kura ta' mastite klinika akuta kkawżata minn baqar li jreddgħu minn razez ta' *Staphylococcus aureus* sensittivi għal spiramycin.

7. SPEĊIJIET FIL-MIRA

Frat.

8 DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx.

Mastite: 30 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 100 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 24 siegħa.

Infezzjonijiet respiratorji: 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 5 ml tal-prodott għal kull 30 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinzamm distanza ta' mill-anqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-għonq.

Għat-tieni doża (wara 24 siegħa jew 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess Prattika, filwaqt li jiġi żgurat li tinzamm distanza ta' mill-anqas 15-il ċentimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin. Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi oġġla mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Mastite:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: 13.5 jiem.

Infezzjonijiet respiratorji:

Laħam u ġewwieni: 75 jum.

Ħalib: F'każ ta' kura bid-doża meħtieġa għal mard respiratorju, il-prodott mhuwiex awtorizzat għall-użu f'annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

12. TWISSIJET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji iżolati mill-annimal.

Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodott b'mod li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffiċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.

Il-mastite kkawżata minn *S. aureus* għandha tiġi kkurata ladarba jiġu osservati s-sinjali kliniċi.

Għandhom jiġu kkurati biss il-każijiet akuti ta' mastite kkawżati minn *S. aureus* b'sinjali kliniċi osservati għal inqas minn 24 siegħa.

C. Għal Captalin u ismijiet assoċjati tiegħu elenkati fl-Anness I li fihom 1 000 000 IU spiramycin għal kull ml

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.1 Speċijiet fil-mira

Frat.

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċijiet fil-mira.

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji iżolati mill-annimal. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodott b'mod li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffiċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' kif u mnejn jingħata

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx. 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 1 ml tal-prodott għal kull 10 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni. Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinżamm distanza ta' mill-inqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-għonq.

Għat-tieni doża (war 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess prattika, filwaqt li jiġi żgurat li tinżamm distanza ta' mill-inqas 15-il ċentimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin. Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi 'l fuq mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

4.11 Perjodu(i) ta' tiżmim

Laħam u ġewwieni: 68 jum.

Mhuwix awtorizzat għall-użu fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Spiramycin jaġixxi fuq is-sinteżi tal-proteini batteriċi billi jorbot mas-sottounitajiet ta' 50S ribosomal, u jinibixxi l-istadju ta' trażlokazzjoni. Spiramycin jista' jilħaq konċentrazzjonijiet tant għoljin fit-tessuti li jirnexxielu jippenetra fiċ-ċelloli biex jorbot is-sottounitajiet ta' 50S ribosomal.

Spiramycin huwa antimikrobiku li jeżerċita azzjoni batterjostatika kontra l-batterji tal-Mikolażma, Gram-negattivi u Gram-pożittivi.

Spiramycin huwa attiv kontra *Mannheimia haemolytica* u *Pasteurella multocida*,

II-Konċentrazzjonijiet Inibitorji Minimi (MIC) li ġejjin ġew iddeterminati għal spiramycin fl-iżolati Ewropej miġbura minn annimali morda bejn l-2007 sal-2012:

Speċi ta' batterji	Oriġini	Numru ta' razez	MIC ta' spiramycin (µg / mL)		
			Medda	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Frat	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Frat	149	4 - 512	64	128

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-injezzjoni fil-muskolu, spiramycin jiġi assorbit rapidament u l-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3 sigħat. Spiramycin huwa bażi dgħajfa, mhux jonizzat u liposolubbli li jaqsam faċilment il-membrani ċellulari b'diffużjoni passiva. Spiramycin jintrabat b'mod dgħajf mal-proteini fil-plażma. Id-distribuzzjoni tat-tessut huwa estensiv, b'konċentrazzjoni għolja b'mod partikolari f'tnixxijiet tal-bronki, parenċima tal-pulmun, makrofaġi alveolari, bżiežel u ħalib. Spiramycin huwa metabolizzat fil-fwied; il-metabolit primarju tiegħu, neospiramycin, għandu attività antimikrobika.

Spiramycin huwa eliminat primarjament permezz ta' eskrezzjoni biljari.

Tikkettar:

5. SPEĊIJET FIL-MIRA

Frat.

8. PERJODU TA' TIŻMIM

Laħam u ġewwieni: 68 jum.

Mhuwix awtorizzat għall-użu fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

Fuljett ta' tagħrif:

4 INDIKAZZJONIJET

Kura ta' infezzjonijiet respiratorji kkawżati minn *Pasteurella multocida* u *Mannheimia haemolytica*.

7. SPEĊIJET FIL-MIRA

Frat.

8 DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għal użu fil-muskoli.

Il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat b'mod kemm jista' jkun preċiż biex jiġi evitat dożaġġ baxx. 100 000 IU ta' spiramycin għal kull kg piż tal-ġisem (jiġifieri 1 ml tal-prodott għal kull 10 kg piż tal-ġisem) darbtejn f'intervall ta' 48 siegħa.

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

Jekk dan ifisser li d-doża għandha tinqasam f'żewġ injezzjonijiet, allura l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fuq naħat opposti tal-għonq. Jekk ikunu meħtieġa aktar minn żewġ injezzjonijiet, għandha tinzamm distanza ta' mill-anqas 15 cm bejn l-injezzjonijiet mogħtija fuq l-istess naħa tal-għonq.

Għat-tieni doża (wara 48 siegħa), għandha tiġi segwita l-istess prattika, filwaqt li jiġi żgurat li tinzamm distanza ta' mill-anqas 15-il centimetru bejn l-injezzjonijiet kollha mogħtija bħala parti mill-kura. Din il-proċedura hija meħtieġa biex b'hekk is-siti tal-injezzjoni individwali jinżammu 'l bogħod minn xulxin.

Jekk wieħed jonqos milli jsegwi dawn l-istruzzjonijiet, dan jista' jirriżulta f'residwi 'l fuq mil-limitu massimu stabbilit tar-residwi ta' 200 µg/kg għall-muskoli.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Laħam u ġewwieni: 68 jum.

Mhuwix awtorizzat għall-użu fl-annimali li jipproduċu l-ħalib għall-konsum mill-bniedem.

12. TWISSIJIET SPEĊJALI

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

Tagħtix aktar minn 15 ml f'kull sit tal-injezzjoni.

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibbiltà tal-batterji iżolati mill-annimal.

Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika (reġjonali, fil-livell tar-razzett) lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-batterji fil-mira. L-użu tal-prodotti li jiddevja mill-istruzzjonijiet mogħtija fl-informazzjoni dwar il-prodott jaf iżid il-prevalenza ta' batterji reżistenti għal spiramycin. Għandhom jitqiesu l-politiki uffiċjali, nazzjonali, reġjonali u antimikrobiċi meta jintuża l-prodott.