

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten en aanvragers/houders van de vergunningen voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier- soorten
België	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem België	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee
Bulgarije	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bulgarije	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	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Tsjechië	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Frankrijk	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Tsjechië	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Frankrijk	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Estland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Estland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrijk	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier- soorten
Frankrijk	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Frankrijk	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee
Frankrijk	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrijk	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Frankrijk	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrijk	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Griekenland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Hongarije	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Hongarije	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Hongarije	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier- soorten
Ierland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrijk	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Italië	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italië	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee
Italië	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italië	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Italië	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italië	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Letland	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Litouwen	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Frankrijk	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier- soorten
Portugal	Merial Portuguesa - Saúde Animal, LDA Av. Maria Lamas, lote 19 - BL. A Piso 2 Parque Industrial e Comercial Serra das Minas 2635-432 Rio de Mouro Portugal	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Portugal	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Portugal	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Roemenië	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANKRIJK	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Roemenië	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Frankrijk	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Slowakije	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Frankrijk	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Slovenië	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Frankrijk	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens

Lidstaat EU/EER	Aanvrager /houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier- soorten
Spanje	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Spanje	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens
Verenigd Koninkrijk	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Verenigd Koninkrijk	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee Varkens

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Suanovil 20 en verwante namen, Captalin en verwante namen en generieke producten daarvan (zie bijlage I)

1. Inleiding

De geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Suanovil 20 oplossing voor injectie en Spirovet, het generieke product ervan, zijn oplossingen voor injectie die 20 g spiramycine per 100 ml bevatten, overeenkomend met 600 000 IE spiramycine per ml.

Captalin oplossing voor injectie bevat 31,25 g spiramycine per 100 ml, overeenkomend met 1 000 000 IE spiramycine per ml.

Spiramycine is een macrolide antibioticum met een bacteriostatische werking tegen Mycoplasma, Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën die infecties bij rundvee en varkens veroorzaken.

Het diergeneesmiddel Suanovil 20 en de verwante namen ervan zijn door verscheidene lidstaten goedgekeurd voor gebruik bij rundvee voor de behandeling en preventie van luchtweginfecties en maag-darminfecties, mastitis, metritis, omfalitis en omfaloflebitis, artritis en interdigitale abcessen in een dosis van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 24 uur voor volwassen rundvee en 75 000 IE/kg lichaamsgewicht eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 24 uur voor kalveren. Bij varkens zijn de producten goedgekeurd voor de behandeling van luchtweginfecties, stalhoest bij varkens, atrofische rinitis, infecties veroorzaakt door *Streptococcus spp.*, erysipelas, artritis, behandeling en preventie van mastitis, preventie van neonatale infecties bij biggen en infectieuze gastro-enteritis in een dosis van 75 000 IE/kg lichaamsgewicht eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Er moet worden opgemerkt dat het generieke product, Spirovet, in verscheidene lidstaten is goedgekeurd voor een beperkte lijst van indicaties, d.w.z. alleen bij volwassen rundvee voor de behandeling van luchtwegaandoeningen, mastitis, metritis en interdigitale necrobacillose in een dosis van 30 000 IE/kg eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 24 uur. Bij zeugen is het middel goedgekeurd voor de behandeling van mastitis in een dosis van 75 000 IE/kg eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Captalin oplossing voor injectie is door verscheidene lidstaten goedgekeurd voor gebruik bij rundvee voor de behandeling van luchtwegaandoeningen in een dosis van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht tweemaal met een tussenpoos van 48 uur en voor de metafylaxe van luchtwegaandoeningen in een enkele dosis van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht.

Vanwege bedenkingen in verband met de werkzaamheid, antimicrobiële resistentie en wachttermijnen heeft Duitsland op 12 september 2012 uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG aan het Geneesmiddelenbureau een verwijzingskennisgeving overgelegd voor Suanovil 20 en verwante namen, Captalin en verwante namen en generieke producten daarvan. Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) werd verzocht om advies uit te brengen over de indicaties, doseringsschema's en wachttermijnen bij rundvee en varkens om een werkzame behandeling te waarborgen en het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen spiramycine te verlagen, daarbij rekening houdend met de beschikbare gegevens, en ook de wachttermijnen voor rundvee en varkens voor de desbetreffende producten te harmoniseren.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Werkzaamheidskwesties

Rundvee (kalveren)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* bij een dosisschema van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

De indicatie werd onderbouwd met in-vitrogevoeligheidsgegevens voor *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* en met farmacokinetische gegevens van spiramycine voor de doeldiersoort, op grond waarvan een gedetailleerde farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD-) beoordeling is uitgevoerd. Daarnaast zijn klinische werkzaamheidsgegevens overgelegd ter ondersteuning van de bovengenoemde indicatie.

Er zijn vroegere en recentere in-vitrogevoeligheidsgegevens van de doelpathogenen verkregen van een groot aantal stammen afkomstig van rundvee in verscheidene EU-lidstaten. Hoewel resultaten van verschillende laboratoria alleen met terughoudendheid kunnen worden vergeleken vanwege de verschillende methoden die zijn gebruikt, waren de minimale remmende concentraties (MIC) van spiramycine voor de relevante luchtwegpathogenen zoals *Pasteurella* en *Mannheimia spp.* doorgaans verdeeld in een monomodaal patroon aan de rechterzijde van de MIC-verdelingscurve, met MIC₉₀-waarden van ongeveer 64 µg/ml voor rundvee-isolaten, wat duidt op beperkte in-vitrogevoeligheid van deze bacteriën voor spiramycine.

Uit de farmacokinetische kenmerken afkomstig van specifieke studies bleek dat in plasma relatief lage spiramycinespiegels (C_{max}: 6-10 IE/ml, overeenkomend met 2-3 µg/ml) werden bereikt met het behandelingsschema, terwijl aanzienlijk hogere spiramycinespiegels werden bereikt in bronchoalveolaire lavage (een factor 4-5 hoger dan de plasmaspiegels) en in longweefsel (een factor 100 hoger dan de plasmaspiegels). De na dit behandelingsschema bepaalde longspiegels bereikten vanaf 4 uur na injectie een veelvoud van de overeenkomstige plasmaspiegels en bleven gedurende 32 uur na een enkele injectie een hoge waarde houden. In longmacrofagen werden bijzonder hoge spiramycineconcentraties bepaald. De spiramycinespiegels in weefsels en vloeistoffen namen verder toe wanneer na 48 uur spiramycine een tweede keer werd geïnjecteerd.

Onder gebruikmaking van de bovengenoemde farmacodynamische en farmacokinetische gegevens werd een uitvoerige PK/PD-beoordeling uitgevoerd, die was gebaseerd op twee parameters: de T>MIC (tijd waarin de concentratie groter is dan de MIC), die wordt aanbevolen voor tijdsafhankelijke antibiotica zoals de macroliden, en de AUC/MIC (oppervlakte onder de curve tot de MIC), die wordt aanbevolen voor specifieke macroliden zoals azithromycine. In een worstcasescenario is een AUC/MIC-verhouding van 100-125 uur als richtwaarde voor spiramycine voorgesteld.

Uitgaande van deze concepten is geconcludeerd dat op basis van PK/PD-overwegingen bij rundvee na 2 injecties in een dosis van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht met een tussenpoos van 48 uur de spiramycineconcentraties in de longen, macrofagen en bronchoalveolaire lavage de luchtwegpathogenen bereikten met MIC's van maximaal 128 µg/ml. Er wordt verondersteld dat vergeleken met rundvee het farmacokinetische profiel van spiramycine bij kalveren vergelijkbaar of zelfs gunstiger is.

Voor de behandeling van luchtwegaandoeningen bij rundvee zijn diverse geschikte klinische studies uit 1988 en 1989 overgelegd waarbij het dosisschema van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht eenmaal of tweemaal met een tussenpoos van 48 uur is toegepast. In deze studies werd de werkzaamheid van spiramycine vergeleken met negatieve controles of met andere antibiotica die voor deze indicaties zijn goedgekeurd (oxytetracycline en tylosine). Spiramicine bleek werkzamer en had een lager recidiepercentage vergeleken met de positieve controles.

Melkgevende koeien

Behandeling van acute klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine bij een dosisschema van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

De indicatie werd onderbouwd met in-vitrogevoeligheidsgegevens voor *Staphylococcus aureus*-stammen en met PK-gegevens van spiramycine voor de doeldiersoort, op grond waarvan een gedetailleerde PK/PD-beoordeling is uitgevoerd. Daarnaast zijn klinische werkzaamheidsgegevens overgelegd ter ondersteuning van de bovengenoemde indicatie.

Gegevens afkomstig van monitoringprogramma's ten behoeve van klinische bewaking (VetPath I: 1997-2004, VetPath III: 2007-2012) laten zien dat een aanzienlijke fractie van de mastitis bij rundvee veroorzakende *S. aureus*-stammen gevoelig waren voor spiramycine *in vitro*, met MIC₅₀ en MIC₉₀ van respectievelijk 4 µg/ml en 8 µg/ml. Boven 64 µg/ml werd een beperkte resistente populatie waargenomen. De laatste jaren is het MIC-verdelingspatroon niet bijzonder veranderd.

De farmacokinetische eigenschappen van spiramycine in de dosis van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht zijn in één studie onderzocht. Uit de met deze studie verkregen farmacokinetische eigenschappen blijkt dat in plasma relatief lage spiramycinespiegels (C_{max}: 1,44 IE/ml, overeenkomend met 0,45 µg/ml) werden bereikt met het behandelingsschema, terwijl in melk aanzienlijk hogere spiramycinespiegels werden bereikt (een factor 50 hoger dan de plasmaspiegels).

Onder gebruikmaking van de bovengenoemde farmacodynamische en farmacokinetische gegevens werd een uitvoerige PK/PD-beoordeling uitgevoerd, die was gebaseerd op twee parameters: de T>MIC, die wordt aanbevolen voor tijdsafhankelijke antibiotica zoals de macroliden, en de AUC/MIC, die wordt aanbevolen voor specifieke macroliden zoals azithromycine.

De klinische gegevens over mastitis bij rundvee bestonden voornamelijk uit een experimentele studie naar *S. aureus*-mastitis met een provocatiestam met een spiramycine-MIC van 4 µg/ml. Ondanks verscheidene beperkingen, in het bijzonder het kleine aantal dieren en de korte (14 dagen) observatieperiode, werd de studie geschikt geacht om de indicatie 'acute *S. aureus*-mastitis' te onderbouwen vanwege overtuigende resultaten in het primaire eindpunt (bacteriologische genezing werd bereikt bij 7 van de 8 testkoeien, maar bij geen van de 9 controlekoeien) en enkele van de secundaire eindpunten (met name het aantal somatische cellen). De gegevens waren echter niet geschikt om subklinische of chronische mastitis of mastitis veroorzaakt door andere bacteriën zoals *S. uberis* te ondersteunen.

Andere indicaties bij rundvee en alle indicaties bij varkens

Er zijn onvoldoende of helemaal geen gegevens beschikbaar voor alle andere indicaties en doseringsschema's voor rundvee (d.w.z. metritis, darminfecties, omfalitis, omfaloflebitis, artritis, interdigitale abcessen) en alle indicaties bij varkens.

Antimicrobiële resistentie

Met betrekking tot luchtwegpathogenen bij rundvee zoals *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* zijn de in-vitro-MIC-waarden van spiramycine doorgaans hoog, maar het monomodale verdelingspatroon ervan duidt niet op een relevante resistente fractie. Vanwege de verschillende laboratoriummethoden die zijn gebruikt en het feit dat er geen voor diergeneesmiddelen gevalideerde breekpunten bestaan wordt bovendien de vergelijking van vroegere met recenter bepaalde MIC-gegevens bemoeilijkt. Het risico op de ontwikkeling van resistentie bij deze bacteriën kan daarom op dit moment niet volledig worden beoordeeld.

Recente bewakingsprogramma's hebben uitgewezen dat er met betrekking tot mastitispathogenen bij rundvee zoals *S. aureus* en *S. uberis* reeds een resistente fractie stammen bestaat. Hoewel voor *S. aureus* deze fractie minder dan 10% van de onderzochte stammen bedroeg, duidde het trimodale MIC-verdelingspatroon voor *S. uberis* erop dat naast de gevoelige fractie 10% van de onderzochte stammen een middelgrote gevoeligheid had en 20% resistent was.

Wachttermijnen

Suanovil 20

Met betrekking tot de werkzaamheidsbeoordeling bedraagt de aanbevolen dosis voor luchtweginfecties bij rundvee 100 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 48 uur via intramusculaire toediening.

De aanbevolen dosis voor acute klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine bedraagt 30 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 24 uur via intramusculaire toediening.

Voor volwassen rundvee waren residudepletiestudies beschikbaar die waren uitgevoerd met een dosis van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht, eenmaal met een tussenpoos van 48 uur via intramusculaire toediening. De wachttermijnen werden vastgesteld op basis van de beter uitgevoerde en betrouwbaarste studie. Met gebruik van de statistische analyse¹ suggereerde de residudepletie op de injectieplaatsen een wachttermijn van 52 dagen. Aangezien de beoordeling enkele tekortkomingen aan het licht bracht, zoals geen monsters van het omliggende gebied van de injectieplaats bij volwassen rundvee, werd het nodig geacht de alternatieve benadering¹ te gebruiken en een veiligheidsmarge van 20% toe te voegen. Daarom wordt een wachttermijn van 62 dagen voor (orgaan)vlees aanbevolen. Het maximale te injecteren volume is 20 ml per injectieplaats aangezien dit het maximaal toegediende volume in de residudepletiestudie was.

Op grond van een residudepletiestudie, uitgevoerd conform het huidige richtsnoer² voor de bepaling van wachttermijnen voor melk, kan voor melk een wachttermijn van 27 keer melken (13,5 dagen) worden aanbevolen. Deze wachttermijn geldt voor Suanovil 20 toegediend in de dosis van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht, intramusculair tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Aangezien er geen residudepletiestudie werd overgelegd na toediening van 100 000 IE/kg, intramusculair tweemaal met een tussenpoos van 48 uur, wordt er voor dit doseringsschema geen wachttermijn voor melk aanbevolen. Suanovil 20 mag daarom niet worden gebruikt voor behandeling van luchtweginfecties bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Spirovet

Met betrekking tot de werkzaamheidsbeoordeling bedraagt de aanbevolen dosis voor luchtweginfecties bij rundvee 100 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 48 uur via intramusculaire toediening.

De aanbevolen dosis voor acute klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine bedraagt 30 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 24 uur via intramusculaire toediening.

Spirovet is bio-equivalent gebleken aan Suanovil 20 en dus kan ervan worden uitgegaan dat de tijd voor residuspiegels in niet-injectieplaats-spier, -lever, -vet, -nier en -melk hetzelfde is als voor de twee producten. In overeenstemming met de CVMP-richtlijn over de uitvoering van bio-equivalentiestudies

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

bij geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (EMA/CVMP/016/00)³ zijn echter productspecifieke gegevens vereist om het residudepletieprofiel op de injectieplaats te kunnen vaststellen.

Eén onderzoek werd uitgevoerd bij de aanbevolen dosis van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht tweemaal met een tussenpoos van 48 uur, waaruit bleek dat de residuspiegels in injectieplaatsspier op dag 49 na behandeling nog steeds boven de maximale residugrenswaarde voor spieren lagen (200 µg/kg). Met gebruik van de statistische analyse kwam de berekende wachttermijn voor (orgaan)vlees van rundvee op 75 dagen. Deze wachttermijn geldt na toediening van 100 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 48 uur. Het maximale te injecteren volume is 15 ml per injectieplaats aangezien dit het maximaal toegediende volume in de residudepletiestudie was.

Er werden geen depletiegegevens in melk overgelegd na de toediening van Spirovet in de dosis van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht, intramusculair tweemaal met een tussenpoos van 24 uur. Aangezien Spirovet echter bio-equivalent is aan Suanovil 20, kan dezelfde wachttermijn van 27 keer melken (13,5 dagen) worden aanbevolen. Deze wachttermijn geldt voor Spirovet, toegediend in de dosis van 30 000 IE/kg lichaamsgewicht, intramusculair tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Aangezien er geen residudepletiestudie werd overgelegd na toediening van 100 000 IE/kg, intramusculair tweemaal met een tussenpoos van 48 uur, wordt er voor dit doseringsschema geen wachttermijn voor melk aanbevolen. Spirovet mag daarom niet worden gebruikt voor behandeling van luchtweginfecties bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

Captalin

De aanbevolen dosis voor luchtweginfecties bij rundvee bedraagt 100 000 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal met een tussenpoos van 48 uur via intramusculaire toediening.

Uit één onderzoek dat was uitgevoerd bij de aanbevolen dosis bleek dat op dag 52 de residuspiegels in injectieplaatsspier onder de maximale residugrenswaarde lagen (200 µg/kg). Vanwege tekortkomingen van de studie (geen gegevens voor andere weefsels dan de injectieplaats en in sommige monsters van het omliggende gebied van de injectieplaats waren de residuspiegels hoger dan die van de kern), werd het nodig geacht de alternatieve benadering te gebruiken en een veiligheidsmarge van 30% toe te voegen, wat een wachttermijn van 68 dagen voor (orgaan)vlees van rundvee gaf. Het maximale te injecteren volume is 15 ml per injectieplaats aangezien dit het maximale toegediende volume in de residudepletiestudie was.

Er werd geen residudepletiestudie in melk overgelegd en daarom wordt er geen wachttermijn voor melk aanbevolen. Captalin mag daarom niet worden gebruikt bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

3. Baten-risicobeoordeling

Over het geheel genomen wordt de baten-risicoverhouding van alle betrokken producten beschouwd als positief mits het gebruik ervan wordt beperkt tot de behandeling van luchtweginfecties bij rundvee veroorzaakt door gevoelige stammen van *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* in een dosis van 100 000 IE/kg, tweemaal met een tussenpoos van 48 uur intramusculair toegediend.

De baten-risicoverhouding van Suanovil 20 en Spirovet wordt beschouwd als positief mits het gebruik ervan bij de behandeling van mastitis wordt beperkt tot de behandeling van acute *S. aureus*-mastitis bij rundvee veroorzaakt door gevoelige stammen in een dosis van 30 000 IE/kg, tweemaal met een tussenpoos van 24 uur intramusculair toegediend.

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

Er zijn niet voldoende of helemaal geen gegevens beschikbaar voor alle andere indicaties en doseringsschema's bij rundvee (d.w.z. metritis, darminfecties, omfalitis, omfaloflebitis, artritis, interdigitale abcessen) en alle indicaties bij varkens. De baten-risicoverhouding wordt daarom beschouwd als negatief voor deze indicaties bij rundvee en alle indicaties bij varkens. Deze indicaties/behandelingsschema's bij rundvee en doeldiersoort varkens moeten daarom worden verwijderd uit de productinformatie.

De wachtermijnen voor vlees en melk van rundvee dienen te worden gewijzigd als voorgesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico werden in deze verwijzingsprocedure niet beoordeeld.

De algehele baten-risicoverhouding van de aan deze procedure onderworpen producten werd positief geacht, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters

Overwegende dat,

- op grond van de beschikbare gegevens het CVMP van oordeel was dat de in bijlage III vermelde indicaties werden onderbouwd;
- op grond van de beschikbare gegevens het CVMP van oordeel was dat alle overige indicaties en doseringsschema's bij rundvee en alle indicaties bij varkens dienen te worden verwijderd uit de productinformatie;
- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens bij rundvee het CVMP van oordeel was dat wachttermijnen dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP van oordeel was dat de algehele baten-risicoverhouding positief is voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (zie bijlage I), met inachtneming van de wijzigingen in de productinformatie;

heeft het CVMP wijzigingen geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen van Suanovil 20 en verwante namen, Captalin en verwante namen en generieke producten daarvan teneinde wijzigingen aan te brengen in de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zoals uiteengezet in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters

A. Voor in bijlage I genoemd Suanovil 20 en de verwante namen ervan die 600 000 IE spiramycine per ml bevatten

Verwijder de doeldiersoort varkens en alle informatie met betrekking tot deze diersoort uit de productinformatie

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Doeldiersoort(en)

Rundvee.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.
Behandeling van acute klinische mastitis bij melkgevendende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Per injectieplaats niet meer dan 20 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.

Mastitis veroorzaakt door *S. aureus* moet worden behandeld zodra daarvan klinische verschijnselen worden waargenomen.

Alleen acute gevallen van mastitis veroorzaakt door *S. aureus* met gedurende minder dan 24 uur waargenomen klinische verschijnselen moeten worden behandeld.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

Mastitis: 30 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 100 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Luchtweginfecties: 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 30 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 20 ml toedienen. Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 24 uur of 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

4.11 Wachttermijn(en)

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Spiramycine werkt in op de bacteriële eiwitsynthese door binding aan de 50S ribosomale subeenheden, waardoor de translocatiestap wordt geremd. Spiramycine kan zulke hoge weefselconcentraties bereiken, dat het erin slaagt de cellen binnen te dringen om te binden aan de 50S ribosomale subeenheden.

Spiramycine is een antimicrobieel middel met een bacteriostatische werking tegen Mycoplasma, Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën.

Spiramycine is werkzaam tegen *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

De volgende MIC-waarden (minimale remmende concentraties) zijn bepaald voor spiramycine in Europese isolaten afkomstig van zieke dieren tussen 2007-2012:

Bacteriesoort	Oorsprong	Aantal stammen	MIC van spiramycine (µg / ml)		
			Spreiding	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rundvee	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rundvee	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rundvee	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire injectie wordt spiramycine snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden binnen 3 uur bereikt. Spiramycine is een zwakke base, niet geïoniseerd en vetoplosbaar, die gemakkelijk door celmembranen heen dringt via passieve diffusie. Spiramycine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een uitgebreide weefseldistributie, met met name hoge concentraties in bronchiale secreties, longparenchym, alveolaire macrofagen, uiers en melk.

Spiramycine wordt gemetaboliseerd in de lever. De primaire metaboliet ervan, neospiramycine, bezit antimicrobiële activiteit.

Spiramycine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door biliaire excretie.

ETIKETTERING

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rundvee.

8. WACHTTERMIJN

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

BIJSLUITER

4. INDICATIE(S)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

Behandeling van acute klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rundvee.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

Mastitis: 30 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 100 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Luchtweginfecties: 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 30 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 20 ml toedienen. Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 24 uur of 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

10. WACHTTERMIJN

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 62 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Per injectieplaats niet meer dan 20 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.

Mastitis veroorzaakt door *S. aureus* moet worden behandeld zodra daarvan klinische verschijnselen worden waargenomen.

Alleen acute gevallen van mastitis veroorzaakt door *S. aureus* met gedurende minder dan 24 uur waargenomen klinische verschijnselen moeten worden behandeld.

B. Voor in bijlage I genoemd Spirovet en de verwante namen ervan die 600 000 IE spiramycine per ml bevatten

Verwijder de doeldiersoort varkens en alle informatie met betrekking tot deze diersoort uit de productinformatie

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Doeldiersoort(en)

Rundvee.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*. Behandeling van acute klinische mastitis bij melkgevende koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.

Mastitis veroorzaakt door *S. aureus* moet worden behandeld zodra daarvan klinische verschijnselen worden waargenomen.

Alleen acute gevallen van mastitis veroorzaakt door *S. aureus* met gedurende minder dan 24 uur waargenomen klinische verschijnselen moeten worden behandeld.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

Mastitis: 30 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 100 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Luchtweginfecties: 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 30 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 24 uur of 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart

te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

4.11 Wachttermijn(en)

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Spiramycine werkt in op de bacteriële eiwitsynthese door binding aan de 50S ribosomale subeenheden, waardoor de translocatiestap wordt geremd. Spiramycine kan zulke hoge weefselconcentraties bereiken, dat het erin slaagt de cellen binnen te dringen om te binden aan de 50S ribosomale subeenheden. Spiramycine is een antibioticum met een bacteriostatische werking tegen Mycoplasma, Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën.

Spiramycine is werkzaam tegen *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

De volgende MIC-waarden (minimale remmende concentraties) zijn bepaald voor spiramycine in Europese isolaten afkomstig van zieke dieren tussen 2007-2012:

Bacteriesoort	Oorsprong	Aantal stammen	MIC van spiramycine (µg / ml)		
			Spreiding	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rundvee	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rundvee	149	4 - 512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rundvee	211	1 - ≥64	4	8

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire injectie wordt spiramycine snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden binnen 3 uur bereikt. Spiramycine is een zwakke base, niet geïoniseerd en vetoplosbaar, die gemakkelijk door celmembranen heen dringt via passieve diffusie. Spiramycine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een uitgebreide weefseldistributie, met met name hoge concentraties in bronchiale secreties, longparenchym, alveolaire macrofagen, uiers en melk.

Spiramycine wordt gemetaboliseerd in de lever. De primaire metaboliet ervan, neospiramycine, bezit antimicrobiële activiteit.

Spiramycine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door biliaire excretie.

ETIKETTERING

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS
--

Rundvee.

8. WACHTTERMIJN

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

BIJSLUITER

4. INDICATIE(S)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

Behandeling van acute klinische mastitis bij melkgevend koeien veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*-stammen die gevoelig zijn voor spiramycine.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rundvee.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald.

Mastitis: 30 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 100 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 24 uur.

Luchtweginfecties: 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 5 ml product per 30 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 24 uur of 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart

te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

10. WACHTTERMIJN

Mastitis:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: 13,5 dagen.

Luchtweginfecties:

(Orgaan)vlees: 75 dagen.

Melk: Bij behandeling in de dosis voor luchtwegaandoeningen, niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.

Mastitis veroorzaakt door *S. aureus* moet worden behandeld zodra daarvan klinische verschijnselen worden waargenomen.

Alleen acute gevallen van mastitis veroorzaakt door *S. aureus* met gedurende minder dan 24 uur waargenomen klinische verschijnselen moeten worden behandeld.

C. Voor in bijlage I genoemd Captalin en de verwante namen ervan die 1 000 000 IE spiramycine per ml bevatten

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Doeldiersoort(en)

Rundvee.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen. Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

4.11 Wachttermijn(en)

(Orgaan)vlees: 68 dagen.

Niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Spiramycine werkt in op de bacteriële eiwitsynthese door binding aan de 50S ribosomale subeenheden, waardoor de translocatiestap wordt geremd. Spiramycine kan zulke hoge weefselconcentraties

bereiken, dat het erin slaagt de cellen binnen te dringen om te binden aan de 50S ribosomale subeenheden.

Spiramycine is een antimicrobieel middel met een bacteriostatische werking tegen Mycoplasma, Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën.

Spiramycine is werkzaam tegen *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

De volgende MIC-waarden (minimale remmende concentraties) zijn bepaald voor spiramycine in Europese isolaten afkomstig van zieke dieren tussen 2007-2012:

Bacteriesoort	Oorsprong	Aantal stammen	MIC van spiramycine (µg / ml)		
			Spreiding	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Rundvee	129	1 - ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Rundvee	149	4 -512	64	128

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire injectie wordt spiramycine snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden binnen 3 uur bereikt. Spiramycine is een zwakke base, niet geïoniseerd en vetoplosbaar, die gemakkelijk door celmembranen heen dringt via passieve diffusie. Spiramycine wordt zwak gebonden aan plasma-eiwitten. Het heeft een uitgebreide weefseldistributie, met met name hoge concentraties in bronchiale secreties, longparenchym, alveolaire macrofagen, uiers en melk.

Spiramycine wordt gemetaboliseerd in de lever. De primaire metaboliet ervan, neospiramycine, bezit antimicrobiële activiteit.

Spiramycine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door biliaire excretie.

ETIKETTERING

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rundvee.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 68 dagen.

Niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

BIJSLUITER

4. INDICATIE(S)

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rundvee.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik.

Ter voorkoming van onderdosering moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald. 100 000 IE spiramycine per kg lichaamsgewicht (d.w.z. 1 ml product per 10 kg lichaamsgewicht), tweemaal met een tussenpoos van 48 uur.

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Als dit betekent dat de dosis in twee injecties moet worden verdeeld, dan moeten de injecties aan weerszijden van de hals worden toegediend. Indien meer dan twee injecties nodig zijn, moet een afstand van ten minste 15 cm worden aangehouden tussen injecties die aan dezelfde zijde van de hals worden gegeven.

Voor de tweede dosis (na 48 uur) moet dezelfde procedure worden gevolgd, waarbij moet worden gezorgd voor een afstand van ten minste 15 cm tussen alle injecties die als onderdeel van de behandeling worden toegediend. Deze procedure is noodzakelijk om individuele injectieplaatsen apart te houden. Indien deze instructies niet correct worden opgevolgd, kan dit leiden tot residuen boven de vastgestelde maximale residugrenswaarde van 200 µg/kg voor spieren.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 68 dagen.

Niet voor gebruik bij dieren die melk voor menselijke consumptie produceren.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Per injectieplaats niet meer dan 15 ml toedienen.

Het gebruik van het product moet zijn gebaseerd op gevoeligheidstesten van de bij het dier geïsoleerde bacteriën. Indien dit niet mogelijk is, moet behandeling zijn gebaseerd op plaatselijke (regionaal, op bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën. Indien het gebruik van het product afwijkt van de instructies die in de productinformatie staan, kan dit de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen spiramycine doen toenemen. Officieel, nationaal en regionaal beleid inzake antimicrobiële middelen moet bij gebruik van het product in acht worden genomen.