

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt
oraz wnioskodawców / podmiotów odpowiedzialnych
posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w
państwach członkowskich**

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Belgia	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgia	Captalin	Spiramycyna	1 000 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło
Bułgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bułgaria	Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен разтвор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Czechy	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Francja	SUANOVIL 20 injekční roztok	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Czechy	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Francja	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Estonia	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Estonia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francja	Spirovet	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Francja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Francja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Captalin	Spiramycyna	1 000 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło
Francja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francja	Spirovet	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Francja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francja	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Grecja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Węgry	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20% iniekcio	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Węgry	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Węgry	Spirovet 600 000 NE/ml, iniekcio szarvasmarha és sertés részére	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Irlandia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francja	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Włochy	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Włochy	Captalin	Spiramycyna	1 000 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło
Włochy	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Włochy	Spiramin	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Włochy	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Włochy	Spiravet 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Łotwa	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Litwa	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Francja	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Portugalia	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 Portugalia	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Portugalia	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ºA Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Rumunia	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANCJA	Spirovet	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Rumunia	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Francja	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Słowacja	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francja	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie

Państwo członkowskie UE / EOG	Wnioskodawca / podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Nazwa międzynarodowa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt
Słowenia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francja	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycyna	600000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Hiszpania	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Hiszpania	Suanovil 20	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie
Wielka Brytania	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Wielka Brytania	Spirovet	Spiramycyna	600 000 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło Świnie

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek dla użytkownika

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Suanovil 20 i nazw produktów związanych oraz produktu Captalin i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych (patrz aneks I)

1. Wstęp

Weterynaryjny produkt leczniczy Suanovil 20 roztwór do wstrzykiwań oraz jego produkt odtwórczy Spirovet są roztworami do wstrzykiwań zawierającymi 20 g spiramycyny na 100 ml, co odpowiada 600 000 IU spiramycyny na ml.

Produkt Captalin roztwór do wstrzykiwań zawiera 31,25 g spiramycyny na 100 ml, co odpowiada 1 000 000 IU spiramycyny na ml.

Spiramycyna jest antybiotykiem makrolidowym wykazującym działanie bakteriostatyczne względem mykoplazm, bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, które wywołują zakażenia u bydła i świń.

Weterynaryjny produkt leczniczy Suanovil 20 i nazwy produktów związanych został dopuszczony do obrotu w kilku państwach członkowskich do stosowania u bydła w leczeniu zakażeń układu oddechowego i przewodu pokarmowego, zapalenia wymienia, macicy, pępka i żył pępkowych, stawów oraz ropnia międzypalcowego, a także zapobieganiu im, w dawce 30 000 IU/kg masy ciała podawanej jednokrotnie lub dwukrotnie w odstępie 24-godzinny w przypadku dorosłego bydła oraz w dawce 75 000 IU/kg masy ciała podawanej jednokrotnie lub dwukrotnie w odstępie 24-godzinny w przypadku cieląt. W przypadku świń produkty zatwierdzono do stosowania w leczeniu układu oddechowego, kaszlu świń, zakaźnego zanikowego zapalenia nosa, zakażeń wywołanych przez *Streptococcus* spp., różycy, zapalenia stawów, w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego i zapobieganiu mu, w zapobieganiu zakażeniom u nowo narodzonych prosiąt oraz zakaźnemu zapaleniu błony śluzowej żołądka i jelit w dawce 75 000 IU/kg masy ciała podawanej jednokrotnie lub dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Należy zauważyć, że w kilku państwach członkowskich produkt odtwórczy Spirovet dopuszczono do obrotu z ograniczonym wykazem wskazań, np. wyłącznie do stosowania u dorosłego bydła w leczeniu chorób układu oddechowego, zapalenia wymienia, zapalenia macicy oraz nekrobacilozy międzypalcowej w dawce 30 000 IU/kg podawanej jedno- lub dwukrotnie w odstępie 24-godzinny. W przypadku loch produkt zatwierdzono do stosowania w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego w dawce 75 000 IU/kg podawanej jedno- lub dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Captalin roztwór do wstrzykiwań został dopuszczony do obrotu w kilku państwach członkowskich do stosowania u bydła w leczeniu chorób układu oddechowego w dawce 100 000 IU/kg masy ciała podawanej dwa razy w odstępie 24-godzinny oraz w metafilaktyce chorób układu oddechowego w dawce pojedynczej 100 000 IU/kg.

Z uwagi na obawy dotyczące skuteczności, oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz okresów karencji w dniu 12 września 2012 r. Niemcy przekazały Agencji powiadomienie o procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE, w odniesieniu do produktu Suanovil 20 i nazw produktów związanych, produktu Captalin i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych. Zwrócono się do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) o wydanie, na podstawie dostępnych danych, opinii dotyczącej wskazań do stosowania, schematów dawkowania oraz okresów karencji u bydła i świń w celu zapewnienia skutecznego leczenia oraz zmniejszenia ryzyka powstania oporności na spiramycynę u bakterii, jak również o ujednolicenie okresów karencji dla tych produktów u bydła i świń.

2. Omówienie dostępnych danych

Kwestie skuteczności

Bydło (cielęta)

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* oraz *Mannheimia haemolytica* według schematu dawkowania 100 000 IU/kg masy ciała dwa razy w odstępie 48-godzinny.

Wskazanie uzasadniono danymi dotyczącymi wrażliwości bakterii *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica* *in vitro*, jak również danymi dotyczącymi właściwości farmakokinetycznych spiramycyny u gatunków docelowych, na podstawie których przeprowadzono szczegółową ocenę zależności wskaźników farmakokinetycznych do farmakodynamicznych (PK/PD). Ponadto, w celu uzasadnienia powyższego wskazania, przedstawiono dane kliniczne dotyczące skuteczności.

Starsze i nowsze dane *in vitro* dotyczące wrażliwości patogenów docelowych uzyskano w badaniach dużej liczby szczepów pobranych od bydła pochodzącego z kilku państw członkowskich UE. Choć wyniki badań przeprowadzonych w różnych laboratoriach można porównywać jedynie z pewnymi zastrzeżeniami z uwagi na stosowanie odmiennych metod badań, ogólny rozkład wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) spiramycyny względem określonych patogenów dróg oddechowych, takich jak *Pasteurella* i *Mannheimia* spp., był jednomodalny po prawej stronie krzywej rozkładu wartości MIC, z wartościami MIC₉₀ wynoszącymi około 64 µg/ml w przypadku izolatów pochodzących od bydła, co sugeruje ograniczoną wrażliwość *in vitro* tych bakterii na spiramycynę.

Charakterystyka parametrów farmakokinetycznych oparta na szczegółowych badaniach wykazała, że w wyniku zastosowania schematu leczenia uzyskano stosunkowo małe stężenie spiramycyny w osoczu krwi (C_{max}: 6–10 IU/ml, co odpowiada 2–3 µg/ml), podczas gdy znacznie większe stężenie spiramycyny osiągnięto w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (4–5-krotnie większe niż stężenie w osoczu) oraz w tkance płuc (100-krotnie większe niż stężenie w osoczu). Począwszy od 4. godziny po wstrzyknięciu stężenie w płucach oznaczone po leczeniu według tego schematu dawkowania było wielokrotnie większe od odpowiedniego stężenia w osoczu krwi i utrzymywało się na wysokim poziomie przez 32 godziny po pojedynczym wstrzyknięciu. Szczególnie duże stężenie spiramycyny wykryto w makrofagach pęcherzyków płucnych. Stężenie spiramycyny w tkankach i płynach było jeszcze większe wówczas, gdy lek był podawany we wstrzyknięciu po raz drugi po 48 godzinach.

Na podstawie wyżej wspomnianych danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych przeprowadzono szczegółową ocenę zależności PK/PD, którą oparto na dwóch parametrach: T>MIC (czas, w jakim stężenie leku przekracza MIC) — zalecanym w przypadku antybiotyków, których działanie zależy od czasu narażenia, takich jak makrolidy, oraz AUC/MIC (stosunku pola pod krzywą do MIC) — zalecanym w przypadku określonych makrolidów, takich jak azytromycyna. W najgorszym scenariuszu jako wartość docelową dla spiramycyny zaproponowano stosunek AUC/MIC wynoszący 100–125 godzin.

Po zastosowaniu tych koncepcji stwierdzono, że w oparciu o parametry PK/PD u bydła po dwóch wstrzyknięciach dawki 100 000 IU/kg masy ciała podanych w odstępie 48-godzinny stężenie spiramycyny w płucach, makrofagach oraz popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w miejscach występowania patogenów układu oddechowego osiągało wartość MIC do 128 µg/ml. Przyjmuje się, że profil farmakokinetyczny spiramycyny u cieląt byłby podobny do tego u bydła, a nawet korzystniejszy.

W odniesieniu do leczenia chorób układu oddechowego u bydła przedstawiono wyniki kilku odpowiednich badań klinicznych przeprowadzonych w latach 1988 i 1989, w których stosowano schemat dawkowania 100 000 IU/kg masy ciała jedno- lub dwukrotnie w odstępie 48-godzinny. W badaniach tych skuteczność spiramycyny porównywano z kontrolami ujemnymi lub z innymi

antybiotykami zatwierdzonymi do stosowania w tych wskazaniach (oksytetracykliną i tylozyną). Wykazano, że spiramycyna jest skuteczniejsza i wiąże się z mniejszą częstością występowania nawrotów w porównaniu z kontrolami dodatnimi.

Krowy w okresie laktacji

Leczenie ostrego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę według schematu dawkowania 30 000 IU/kg masy ciała dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Wskazanie uzasadniono danymi dotyczącymi wrażliwości *in vitro* bakterii *Staphylococcus aureus* oraz danymi dotyczącymi parametrów PK spiramycyny u gatunków docelowych, na podstawie których przeprowadzono szczegółową ocenę zależności PK/PD. Ponadto, w celu uzasadnienia powyższego wskazania, przedstawiono dane kliniczne dotyczące skuteczności.

Dane uzyskane w ramach realizacji programów monitorowania i nadzoru klinicznego (VetPath I: 1997–2004, VetPath III: 2007–2012) wykazały, że znaczny odsetek szczepów *S. aureus* wywołujących zapalenie wymienia u bydła jest wrażliwy na spiramycynę *in vitro*, przy czym wartości MIC₅₀ oraz MIC₉₀ wynosiły odpowiednio 4 µg/ml i 8 µg/ml. Populacja oporna na stężenie powyżej 64 µg/ml była niewielka. Schemat rozkładu wartości MIC nie uległ wyraźnym zmianom w ciągu ostatnich lat.

Właściwości farmakokinetyczne spiramycyny podawanej w dawce 30 000 IU/kg masy ciała badano w jednym badaniu. Parametry farmakokinetyczne otrzymane w ramach tego badania wykazują, że w omawianym schemacie leczenia uzyskano małe stężenie spiramycyny w osoczu (C_{max}: 1,44 IU/ml, co odpowiada 0,45 µg/ml), podczas gdy znacznie większe stężenie spiramycyny osiągnięto w mleku (50-krotnie większe niż stężenie w osoczu).

Na podstawie wyżej wspomnianych danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych przeprowadzono szczegółową ocenę zależności PK/PD, którą oparto na dwóch parametrach: T>MIC — zalecanym w przypadku antybiotyków, których działanie zależy od czasu narażenia, takich jak makrolidy, oraz AUC/MIC — zalecanym w przypadku określonych makrolidów, takich jak azytromycyna.

Dane kliniczne dotyczące zapalenia wymienia u bydła pochodziły głównie z zakażenia eksperymentalnego szczepem *S. aureus*, dla którego wartość MIC spiramycyny wynosiła 4 µg/ml. Pomimo pewnych ograniczeń, w szczególności małej liczby zwierząt oraz krótkiego okresu obserwacji (14 dni), badanie uznano za odpowiednie do uzasadnienia wskazania „ostre zapalenie wymienia wywołane przez bakterie *S. aureus*” ze względu na przekonujące wyniki w głównym punkcie końcowym (wyleczenie bakteriologiczne osiągnięto u 7 na 8 badanych krów, ale u żadnej spośród 9 krów kontrolnych) oraz w niektórych z drugorzędowych punktów końcowych (zwłaszcza w zakresie liczby komórek somatycznych). Dane te nie były jednak odpowiednie do uzasadnienia wskazania do stosowania w leczeniu subklinicznego lub przewlekłego zapalenia gruczołu mlekowego wywołanego przez inne bakterie, takie jak *S. uberis*.

Inne wskazania do stosowania u bydła oraz wszystkie wskazania do stosowania u świń

Dane uzasadniające inne wskazania i schematy dawkowania u bydła (tj. zapalenie macicy, zakażenia jelitowe, zapalenie pępka, żył pępkowych, stawów, ropień międzypalcowy) oraz wszystkie wskazania do stosowania u świń są niewystarczające lub w ogóle niedostępne.

Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe

W odniesieniu do patogenów wywołujących choroby układu oddechowego u bydła, takich jak *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*, wartości MIC spiramycyny *in vitro* są na ogół duże, jednak ich jednomodalny rozkład nie wskazuje na występowanie oporności u znacznego odsetka

szczepów. Ponadto porównanie starszych danych dotyczących wartości MIC z nowszymi nie jest łatwe ze względu na zastosowanie odmiennych metod badań laboratoryjnych oraz brak stężeń granicznych zatwierdzonych dla leków weterynaryjnych. W związku z tym pełna ocena ryzyka rozwoju oporności u tych bakterii nie jest obecnie możliwa.

W odniesieniu do patogenów wywołujących zapalenie wymienia u bydła, takich jak *S. aureus* i *S. uberis*, u części szczepów już rozwinęła się oporność, co potwierdziły najnowsze programy nadzoru. W przypadku *S. aureus* odsetek ten wynosił poniżej 10% badanych szczepów, natomiast trójmodalny rozkład wartości MIC otrzymany w przypadku *S. uberis* wskazuje, że poza odsetkiem wrażliwym 10% przebadanych szczepów wykazywało wrażliwość umiarkowaną, natomiast 20% wykazywało oporność.

Okresy karencji

Suanovil 20

Zalecana dawka w leczeniu zakażeń układu oddechowego u bydła, wynikająca z oceny skuteczności, to 100 000 IU/kg masy ciała, podawana domięśniowo dwa razy w odstępie 48-godzinnym.

Zalecana dawka w leczeniu ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę to 30 000 IU/kg masy ciała, podawana domięśniowo dwa razy w odstępie 24-godzinnym.

Udostępniono wyniki badań eliminacji pozostałości przeprowadzonych u dorosłego bydła z zastosowaniem dawki 100 000 IU/kg masy ciała podawanej domięśniowo w odstępie 48-godzinnym. Okresy karencji ustalono na podstawie wyników lepiej przeprowadzonego i bardziej wiarygodnego z tych badań. Według analizy statystycznej¹ eliminacja pozostałości w miejscach wstrzyknięcia sugeruje 52-dniowy okres karencji. Jednak ze względu na fakt, iż w ramach przeprowadzanej oceny zidentyfikowano pewne braki, takie jak brak próbek z tkanek otaczających miejsca wstrzyknięcia u dorosłego bydła, uznano za konieczne zastosowanie alternatywnej metody analizy¹ oraz dodanie 20-procentowego marginesu bezpieczeństwa. W związku z tym zalecany okres karencji dla tkanek jadalnych wynosi 62 dni. Maksymalną objętość, jaka może być podana w jedno miejsce wstrzyknięcia określono na 20 ml, gdyż tyle wynosiła maksymalna objętość leku podawanego w ramach badania eliminacji pozostałości.

Na podstawie badania eliminacji pozostałości przeprowadzonego zgodnie z obecnymi wytycznymi² dotyczącymi ustalania okresów karencji dla mleka można zalecić okres karencji wynoszący 27 udojów (13,5 dnia). Jest to okres karencji dla produktu Suanovil 20 podawanego domięśniowo w dawce 30 000 IU/kg masy ciała dwa razy w odstępie 24-godzinnym.

Ponieważ nie przedstawiono wyników badań eliminacji pozostałości po domięśniowym podaniu dawki 100 000 IU/kg dwa razy w odstępie 48-godzinnym, brak jest zalecanego dla tego schematu dawkowania okresu karencji dla mleka. W związku z tym produktu Suanovil 20 nie należy stosować w leczeniu zakażeń układu oddechowego u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Spirovet

Zalecana dawka w leczeniu zakażeń dróg oddechowych u bydła, wynikająca z oceny skuteczności, wynosi 100 000 IU/kg masy ciała, podawana domięśniowo dwa razy w odstępie 48-godzinnym.

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

Zalecana dawka w leczeniu ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji wywołanego przez szczepy bakterii *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę to 30 000 IU/kg masy ciała, podawana domięśniowo dwa razy w odstępie 24-godzinnym.

Wykazano, że produkt Spirovet jest biorównoważny w stosunku do produktu Suanovil 20, w związku z czym można założyć, że czas utrzymywania się stężenia pozostałości w mięśniach, wątrobie, tkance tłuszczowej, nerkach i mleku, które nie są miejscem wstrzyknięcia, jest taki sam w przypadku obydwu produktów leczniczych. Jednak zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi prowadzenia badań biorównoważności weterynaryjnych produktów leczniczych (EMA/CVMP/016/00)³ do ustalenia profilu eliminacji pozostałości w miejscu wstrzyknięcia wymagane są dane dotyczące określonego produktu.

Jedno z badań przeprowadzono z zastosowaniem zalecanej dawki 100 000 IU/kg masy ciała podawanej dwa razy w odstępie 48-godzinnym i wykazano w nim, że w 49. dniu po podaniu leku w mięśniu będącym miejscem wstrzyknięcia pozostałości w dalszym ciągu utrzymywały się powyżej maksymalnego limitu pozostałości (200 µg/kg). Wyliczony z zastosowaniem analizy statystycznej okres karencji dla tkanek jadalnych bydła wynosi 75 dni. Obowiązuje on po dwukrotnym podaniu dawki 100 000 IU/kg masy ciała w odstępie 48-godzinnym. Maksymalną objętość, jaka może być podana w jedno miejsce określono na 15 ml, gdyż tyle wynosiła maksymalna objętość leku podawanego w ramach badania eliminacji pozostałości.

Nie przedstawiono danych dotyczących eliminacji pozostałości w mleku po domięśniowym podaniu produktu Spirovet w dawce 30 000 IU/kg masy ciała dwa razy w odstępie 24-godzinnym. Jednak z uwagi na to, że produkt Spirovet jest biorównoważny względem produktu Suanovil 20, można zalecić taki sam okres karencji wynoszący 27 udojów (13,5 dnia). Jest to okres karencji dla produktu Spirovet podawanego domięśniowo w dawce 30 000 IU/ kg masy ciała dwa razy w odstępie 24-godzinnym.

Ponieważ nie przedstawiono wyników badań eliminacji pozostałości po domięśniowym dwukrotnym podaniu dawki 100 000 IU/kg w odstępie 48-godzinnym, brak jest zalecanego dla tego schematu dawkowania okresu karencji dla mleka. W związku z tym produktu Spirovet nie należy stosować w leczeniu zakażeń układu oddechowego u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Captalin

Zalecana dawka w leczeniu zakażeń układu oddechowego u bydła to 100 000 IU/kg masy ciała, podawana domięśniowo dwa razy w odstępie 48-godzinnym.

W jednym badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem zalecanej dawki wykazano, że w 52. dniu stężenie pozostałości w mięśniu będącym miejscem wstrzyknięcia wynosi mniej niż maksymalny limit pozostałości (200 µg/kg). Ze względu na pewne braki w badaniu (brak danych dotyczących innych tkanek poza miejscem wstrzyknięcia, w niektórych próbkach stężenie pozostałości wokół miejsca wstrzyknięcia było większe niż w części środkowej), uznano za konieczne zastosowanie alternatywnej metody analizy oraz dodanie 30-procentowego marginesu bezpieczeństwa, co daje 68-dniowy okres karencji dla tkanek jadalnych bydła. Maksymalną objętość, jaka może być podana w jedno miejsce określono na 15 ml, gdyż tyle wynosiła maksymalna objętość leku podawanego w ramach badania eliminacji pozostałości.

Nie przedstawiono danych dotyczących eliminacji pozostałości w mleku, zatem nie ustalono zalecanego okresu karencji dla mleka. W związku z tym produktu leczniczego Captalin nie należy stosować u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

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

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ogólnie stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów uznano za korzystny pod warunkiem ograniczenia ich stosowania do leczenia zakażeń układu oddechowego bydła wywołanych przez wrażliwe szczepy *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica* w dawce 100 000 IU/kg, podawanej domięśniowo dwa razy w odstępie 48-godzinny.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Suanovil 20 i Spirovet uznaje się za korzystny pod warunkiem ograniczenia ich stosowania w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego do leczenia ostrego zapalenia wymienia u bydła wywołanego przez wrażliwe szczepy bakterii *S. aureus* w dawce 30 000 IU/kg, podawanej domięśniowo dwa razy w odstępie 24-godzinny.

Dane uzasadniające inne wskazania i schematy dawkowania u bydła (tj. zapalenie macicy, zakażenia jelitowe, zapalenie pępka, żył pępkowych, stawów, ropień międzypalcowy) oraz wszystkie wskazania do stosowania u świń są niewystarczające lub w ogóle niedostępne. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do powyższych wskazań u bydła oraz do wszystkich wskazań u świń uznano za niekorzystny. W konsekwencji wskazania do stosowania/schematy dawkowania u bydła i świń jako gatunków docelowych należy usunąć z informacji o produkcie.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumenta należy wprowadzić zaproponowane poprawki do treści dotyczącej okresów karencji dla mięsa i mleka bydła.

W niniejszej procedurze arbitrażowej nie oceniano jakości produktu, bezpieczeństwa gatunków docelowych i użytkownika ani zagrożenia dla środowiska.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów objętych niniejszą procedurą uznano za korzystny pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian do informacji o produkcie (patrz aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Zważywszy, że

- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał wskazania do stosowania zawarte w aneksie III za uzasadnione;
- na podstawie dostępnych danych CVMP uznał, że z informacji o produkcie należy usunąć wszystkie pozostałe wskazania i schematy dawkowania u bydła oraz wszystkie wskazania do stosowania u świń;
- na podstawie dostępnych danych dotyczących eliminacji pozostałości u bydła CVMP uznał, że do treści dotyczącej okresów karencji należy wprowadzić poprawki w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumenta;
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych weterynaryjnych produktów leczniczych jest korzystny (patrz aneks I) pod warunkiem wprowadzenia zmian do informacji o produkcie,

CVMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów Suanovil 20 i nazw produktów związanych, Captalin i nazw produktów związanych oraz ich produktów odtwórczych w celu wprowadzenia poprawek do charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotek dla użytkownika przedstawionych w aneksie III.

Aneks III

**Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki
produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki
informacyjnej**

A. Produkty Suanovil 20 i nazwy produktów związanych wymienione w aneksie I, zawierające 600 000 IU spiramycyny na ml

Usunąć gatunek docelowy świni oraz wszelkie informacje dotyczące tego gatunku z informacji o produkcie.

Charakterystyka produktu leczniczego

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

4.2 Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem gatunków docelowych

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Leczenie ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji, wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Nie należy podawać więcej niż 20 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu powinno być oparte na badaniu wrażliwości bakterii izolowanych od leczonego zwierzęcia. Jeśli jest to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych. Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Zapalenie wymienia wywołane przez bakterie *S. aureus* należy leczyć po zaobserwowaniu objawów klinicznych.

Należy leczyć wyłącznie ostre przypadki zapalenia wymienia wywołanego przez bakterie *S. aureus* z objawami klinicznymi obserwowanymi przez mniej niż 24 godziny.

4.9 Dawkowanie i droga podania

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

Zapalenie wymienia: 30 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 100 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Zakażenia układu oddechowego: 100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 30 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 48-godzinny.

Nie należy podawać więcej niż 20 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia. Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwnych stronach karku. W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy miejscami podania po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 24 lub 48 godzinach), upewniając się, że pomiędzy wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia

zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania odpowiedniej odległości pomiędzy poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

4.11 Okres(-y) karencji

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń układu oddechowego produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Spiramycyna wpływa na syntezę białek bakteryjnych poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S i hamowanie procesu translokacji. Osiąga ona wysokie stężenie w tkankach, co umożliwia jej przenikanie do komórek i wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S.

Spiramycyna jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym wykazującym działanie bakteriostatyczne wobec mykoplazm, bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich.

Spiramycyna wykazuje działanie względem bakterii *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* oraz *Pasteurella multocida*.

Poniżej przedstawiono minimalne stężenia hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) spiramycyny względem izolatów wyodrębnionych w latach 2007–2012 od chorych zwierząt pochodzących z Europy:

Gatunki zwierząt	Pochodzenie	Liczba szczepów	Wartości MIC spiramycyny (µg/ml)		
			Zakres	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bydło	129	1–≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bydło	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bydło	211	1–≥64	4	8

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu domięśniowym spiramycyna jest szybko wchłaniana i w ciągu 3 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Spiramycyna jest słabą, nie ulegającą jonizacji i rozpuszczalną w tłuszczach zasadą, która z łatwością przenika przez błony komórkowe na drodze dyfuzji biernej. Spiramycyna słabo wiąże się z białkami osocza. Ulega ona rozległej dystrybucji w tkankach, osiągając szczególnie wysokie stężenie w wydzielinach oskrzelowych, miększu płuc, makrofagach pęcherzykowych, wymieniu i mleku.

Spiramycyna jest metabolizowana w wątrobie. Jej główny metabolit, neospiramycyna, wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe.

Spiramycyna jest eliminowana głównie z żółcią.

Oznakowanie opakowań:

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. OKRES KARENCJI

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń układu oddechowego produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Ulotka informacyjna:

4. WSKAZANIA

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Leczenie ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji, wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

Zapalenie wymienia: 30 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 100 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Zakażenia układu oddechowego: 100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 30 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 48-godzinny.

Nie należy podawać więcej niż 20 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia. Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwległych stronach karku. W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy miejscami podania po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 24 lub 48 godzinach), upewniając się, że pomiędzy wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania

odpowiedniej odległości pomiędzy poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

10. OKRES KARENCJI

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 62 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń układu oddechowego produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Nie należy podawać więcej niż 20 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu powinno być oparte na badaniu wrażliwości bakterii izolowanych od leczonego zwierzęcia. Jeśli jest to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych. Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych. Zapalenie wymienia wywołane przez bakterie *S. aureus* należy leczyć po zaobserwowaniu objawów klinicznych.

Należy leczyć wyłącznie ostre przypadki zapalenia wymienia wywołanego przez bakterie *S. aureus* z objawami klinicznymi obserwowanymi przez mniej niż 24 godziny.

B. Produkt Spirovet i nazwy produktów związanych wymienione w aneksie I zawierające 600 000 IU spiramycyny na ml

Usunąć gatunek docelowy świni oraz wszelkie informacje dotyczące tego gatunku z informacji o produkcie.

Charakterystyka produktu leczniczego

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

4.2 Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem gatunków docelowych

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Leczenie ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji, wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Nie należy podawać więcej niż 15 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu powinno być oparte na badaniu wrażliwości bakterii izolowanych od leczonego zwierzęcia. Jeśli okaże się to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnych (regionalnych, na poziomie gospodarstwa) danych epidemiologicznych dotyczących wrażliwości bakterii docelowych. Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Zapalenie wymienia wywołane przez bakterie *S. aureus* należy leczyć po zaobserwowaniu objawów klinicznych.

Należy leczyć wyłącznie ostre przypadki zapalenia wymienia wywołanego przez bakterie *S. aureus* z objawami klinicznymi obserwowanymi przez mniej niż 24 godziny.

4.9 Dawkowanie i droga podania

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

Zapalenie wymienia: 30 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 100 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 24-godzinny.

Zakażenia układu oddechowego: 100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 30 kg masy ciała) dwukrotnie w odstępie 48-godzinny.

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwległych stronach karku. W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy

zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy wstrzyknięciami wykonanymi po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 24 lub 48 godzinach), upewniając się, że pomiędzy wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania odpowiedniej odległości pomiędzy poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

4.11 Okres(-y) karencji

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń układu oddechowego produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Spiramycyna wpływa na syntezę białek bakteryjnych poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S i hamowanie procesu translokacji. Osiąga ona wysokie stężenie w tkankach, co umożliwia jej przenikanie do komórek i wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S.

Spiramycyna jest antybiotykiem wykazującym działanie bakteriostatyczne względem rodzaju *Mycoplasma*, bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich.

Spiramycyna wykazuje działanie względem bakterii *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* oraz *Pasteurella multocida*.

Poniżej przedstawiono minimalne stężenia hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) spiramycyny względem izolatów wyodrębnionych w latach 2007–2012 z chorych zwierząt pochodzących z Europy:

Gatunki zwierząt	Pochodzenie	Liczba szczepów	Wartości MIC spiramycyny (µg/ml)		
			Zakres	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bydło	129	1 – ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bydło	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bydło	211	1 – ≥64	4	8

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu domięśniowym spiramycyna jest szybko wchłaniana i w ciągu 3 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Spiramycyna jest słabą, nie ulegającą jonizacji i rozpuszczalną w tłuszczach zasadą, która z łatwością przenika przez błony komórkowe na drodze dyfuzji biernej. Spiramycyna słabo wiąże się z białkami osocza. Ulega ona rozległej dystrybucji w tkankach, osiągając

szczególnie wysokie stężenie w wydzielinach oskrzelowych, mięszu płuc, makrofagach pęcherzykowych, wymionach i mleku.
Spiramycyna jest metabolizowana w wątrobie. Jej główny metabolit, neospiramycyna, wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe.
Spiramycyna jest eliminowana głównie z żółcią.

Oznakowanie opakowań:

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. OKRES KARENCJI

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń dróg oddechowych produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Ulotka dołączona do opakowania:

4. WSKAZANIA

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

Leczenie ostrego klinicznego zapalenia wymienia u krów w okresie laktacji, wywołanego przez szczepy bakterii *Staphylococcus aureus* wrażliwe na spiramycynę.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

Zapalenie wymienia: 30 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 100 kg masy ciała) dwa razy w odstępie 24-godzinny.

Zakażenia układu oddechowego: 100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 5 ml produktu na 30 kg masy ciała) dwa razy w odstępie 48-godzinny.

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwległych stronach karku. W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy wstrzyknięciami wykonanymi po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 24 lub 48 godzinach), upewniając się, że między wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia

zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania odpowiedniej odległości między poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

10. OKRES KARENCJI

Zapalenie wymienia:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: 13,5 dnia.

Zakażenia układu oddechowego:

Tkanki jadalne: 75 dni.

Mleko: W przypadku leczenia z zastosowaniem dawki wymaganej w leczeniu zakażeń dróg oddechowych produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu należy zawsze oprzeć na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu leczonego zwierzęcia. Jeśli okaże się to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnej (regionalnej, na poziomie gospodarstwa) informacji epidemiologicznej dotyczącej wrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Zapalenie gruczołu mlekowego wywołane przez bakterie *S. aureus* należy leczyć po zaobserwowaniu oznak klinicznych.

Należy leczyć wyłącznie ostre przypadki wywołanego przez bakterie *S. aureus* zapalenia gruczołu mlekowego z oznakami klinicznymi obserwowanymi przez mniej niż 24 godziny.

C. Produkt Captalin i nazwy produktów związanych wymienione w aneksie I zawierające 1 000 000 IU spiramycyny na ml

Charakterystyka produktu leczniczego

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło.

4.2 Wskazania do stosowania z wyszczególnieniem gatunków docelowych

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu należy zawsze oprzeć na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu leczonego zwierzęcia. Jeśli okaże się to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnej (regionalnej, na poziomie gospodarstwa) informacji epidemiologicznej dotyczącej wrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

4.9 Dawkowanie i droga podania

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 1 ml produktu na 10 kg masy ciała) dwa razy w odstępie 48-godzinnym.

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia. Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwległych stronach karku.

W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy wstrzyknięciami wykonanymi po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 48 godzinach), upewniając się, że pomiędzy wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania odpowiedniej odległości pomiędzy poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

4.11 Okres(-y) karencji

Tkanki jadalne: 68 dni.

Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Spiramycyna wpływa na syntezę białek bakteryjnych poprzez wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S i hamowanie procesu translokacji. Osiąga ona wysokie stężenie w tkankach, co umożliwia jej przenikanie do komórek i wiązanie się z podjednostkami rybosomalnymi 50S.

Spiramycyna jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym wykazującym działanie bakteriostatyczne względem rodzaju *Mycoplasma*, bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich.

Spiramycyna wykazuje działanie względem bakterii *Mannheimia haemolytica* i *Pasteurella multocida*,

Poniżej przedstawiono minimalne stężenia hamujące (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) spiramycyny względem izolatów wyodrębnionych w latach 2007–2012 z chorych zwierząt pochodzących z Europy:

Gatunki zwierząt	Pochodzenie	Liczba szczepów	Wartości MIC spiramycyny (µg/ml)		
			Zakres	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	Bydło	129	1 – ≥512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bydło	149	4–512	64	128

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu domięśniowym spiramycyna jest szybko wchłaniana i w ciągu 3 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Spiramycyna jest słabą, nie ulegającą jonizacji i rozpuszczalną w tłuszczach zasadą, która z łatwością przenika przez błony komórkowe na drodze dyfuzji biernej. Spiramycyna słabo wiąże się z białkami osocza. Ulega ona rozległej dystrybucji w tkankach, osiągając szczególnie wysokie stężenie w wydzielinach oskrzelowych, mięszu płuc, makrofagach pęcherzykowych, wymionach i mleku.

Spiramycyna jest metabolizowana w wątrobie. Jej główny metabolit, neospiramycyna, wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe.

Spiramycyna jest eliminowana głównie z żółcią.

Oznakowanie opakowań:

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. OKRES KARENCJI

Tkanki jadalne: 68 dni.

Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Ulotka dołączona do opakowania:

4. WSKAZANIA

Leczenie zakażeń układu oddechowego wywołanych przez bakterie *Pasteurella multocida* i *Mannheimia haemolytica*.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło.

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie domięśniowe.

W celu uniknięcia niedostatecznego dawkowania należy z jak największą dokładnością określić masę ciała.

100 000 IU spiramycyny na kg masy ciała (tj. 1 ml produktu na 10 kg masy ciała) dwa razy w odstępie 48-godzinny.

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Jeżeli oznacza to konieczność podzielenia dawki na dwa wstrzyknięcia, należy je wykonać po dwóch przeciwległych stronach karku. W przypadku konieczności podania więcej niż dwóch wstrzyknięć należy zachować co najmniej 15 cm odstępu pomiędzy wstrzyknięciami wykonanymi po tej samej stronie karku.

Podobną procedurę należy zastosować w przypadku drugiej dawki (po 48 godzinach), upewniając się, że pomiędzy wszystkimi miejscami wstrzyknięć wykonanych w ramach leczenia zachowany jest co najmniej 15-centymetrowy odstęp. Procedura ta jest niezbędna do zachowania odpowiedniej odległości pomiędzy poszczególnymi miejscami wstrzyknięć. Niezastosowanie się do tych instrukcji może spowodować wystąpienie pozostałości przekraczających maksymalny limit pozostałości, który w przypadku mięśni wynosi 200 µg/kg.

10. OKRES KARENCJI

Tkanki jadalne: 68 dni.

Produkt nie dopuszczony do stosowania u zwierząt wytwarzających mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Nie należy podawać więcej niż 15 ml na miejsce wstrzyknięcia.

Stosowanie produktu należy zawsze oprzeć na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych z organizmu leczonego zwierzęcia. Jeśli okaże się to niemożliwe, leczenie należy oprzeć na lokalnej (regionalnej, na poziomie gospodarstwa) informacji epidemiologicznej dotyczącej wrażliwości bakterii docelowych.

Stosowanie produktu niezgodne z instrukcją zawartą w informacji o produkcie może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania bakterii opornych na spiramycynę. Podczas stosowania produktu

należy uwzględnić urzędowe, państwowe i regionalne zasady stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.