

Priloga I

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo
v veterinarski medicini, živalskih vrst in
predlagateljev / imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v
državah članicah**

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Belgija	Merial Belgium SA Culliganlaan 1c 1831 Diegem Belgija	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo
Bolgarija	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd 26 Elemag Str., ent.B, app.1 Sofia 1113 Bolgarija	Spirovet 600 000 IU/ml инжекционен разтвор за говеда и свине/ Spirovet 600 000IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Češka republika	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007- Lyon Francija	SUANOVEL 20 injekčni roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Češka republika	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere Libourne Francija	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Estonija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Estonija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francija	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Francija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Francija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo
Francija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francija	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Francija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francija	Spiramycine CEVA 600 000 UI/ML solution injectable pour bovins et porcins	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Grčija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Madžarska	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20% injekció	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Madžarska	Ceva-Phylaxia Zrt. Szállás u. 5 1107 Budapest Madžarska	Spirovet 600 000 NE/ml, injekció szarvasmarha és sertés részére	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Irska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francija	SPIROVET 600 000 IU/ml solution for injection for cattle and pigs	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Italija	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italija	Captalin	Spiramycin	1 000 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo
Italija	Merial Italia S.p.A. Via Vittor Pisani 16 20124 Milano Italija	Spiramin	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italija	Spiravet 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Latvija	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Litva	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne Francija	SPIROVET 600 000 TV/ml, injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Portugalska	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 Portugalska	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Portugalska	Ceva Saúde Animal - Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A, 9ªA Miraflores 1495-131 Algés Portugalska	SPIROVET 600 000 UI/ml solução injetável para bovinos e suínos	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Romunija	Ceva Sante Animale Z.I. de la Ballastiere, BP 126 33500 Libourne Cedex FRANCIJA	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Romunija	Merial Rue de Bourgelat 17 69002 Lyon Francija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči

Država članica EU / EGP	Predlagatelj / imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	INN (mednarodno nelastniško ime)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Slovaška	Merial 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon Francija	Suanovil 20 injekčný roztok	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Slovenija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Francija	SPIROVET 600 000 IU/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Spiramycin	600000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Španija	Merial Laboratorios S.A. Tarragona, N° 161 - Locales D/E 08820 Barcelona Španija	Suanovil 20	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči
Združeno kraljestvo	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB Združeno kraljestvo	Spirovet	Spiramycin	600 000 IU/ml	raztopina za injiciranje	govedo prašiči

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo povzetkov
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Suanovil 20 in povezanih imen, zdravila Captalin in povezanih imen ter njihovih generičnih zdravil (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Suanovil 20 raztopina za injiciranje ter njegovo generično zdravilo Spirovet sta raztopini za injiciranje, ki vsebujeta 20 g spiramicina na 100 ml, kar ustreza 600.000 i.e. spiramicina na ml.

Zdravilo Captalin raztopina za injiciranje vsebuje 31,25 g spiramicina na 100 ml, kar ustreza 1.000.000 i.e. spiramicina na ml.

Spiramicin je makrolidni antibiotik, ki deluje bakteriostatično proti mikoplazmam ter gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam, ki povzročajo okužbe pri govedu in prašičih.

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Suanovil 20 in povezana imena so odobrena v več državah članicah za uporabo pri govedu za zdravljenje in preprečevanje okužb dihal in okužb prebavil, mastitisa, metritisa, omfalitisa in omfaloflebitisa, artritisa ter interdigitalnih abscesov v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase enkrat ali dvakrat v razmiku 24 ur za odraslo govedo in v odmerku 75.000 i.e./kg telesne mase enkrat ali dvakrat v razmiku 24 ur za teleta. Pri prašičih je zdravilo odobreno za zdravljenje okužb dihal, prašičjega kašlja, atrofičnega rinitisa, okužb, ki jih povzročajo bakterije *Streptococcus spp.*, prašičje rdečice in artritisa, za zdravljenje in preprečevanje mastitisa ter preprečevanje neonatalnih okužb pri prašičkih in nalezljivega gastroenteritisa v odmerku 75.000 i.e./kg telesne mase enkrat ali dvakrat v razmiku 24 ur.

Omeniti je treba, da je generično zdravilo Spirovet v več državah članicah odobreno za manj indikacij, in sicer je pri odraslem govedu odobreno samo za zdravljenje bolezni dihal, mastitisa, metritisa in interdigitalne nekrobaciloze v odmerku 30.000 i.e./kg enkrat ali dvakrat v razmiku 24 ur. Pri svinjah pa je odobreno za zdravljenje mastitisa v odmerku 75.000 i.e./kg enkrat ali dvakrat v razmiku 24 ur.

Zdravilo Captalin raztopina za injiciranje je odobreno v več državah članicah za uporabo pri govedu za zdravljenje bolezni dihal v odmerku 100.000 i.e./kg telesne mase dvakrat v razmiku 48 ur ter za metafilakso bolezni dihal v enkratnem odmerku 100.000 i.e./kg telesne mase.

Zaradi zadržkov, povezanih z učinkovitostjo, protimikrobno odpornostjo in karencami, je Nemčija dne 12. septembra 2012 Agenciji predložila obvestilo o napotitvi v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravilo Suanovil 20 in povezana imena, zdravilo Captalin in povezana imena ter njuna generična zdravila. Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) so prosili, naj na podlagi razpoložljivih podatkov poda mnenje o indikacijah, režimih odmerjanja in karencah za govedo in prašiče, da bi zagotovili učinkovito zdravljenje in zmanjšali tveganje za razvoj odpornosti mikrobov proti spiramicinu ter da bi za zadevna zdravila uskladili karence za govedo in prašiče.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Vidiki učinkovitosti

Govedo (teleta)

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*, v odmerku 100.000 i.e./kg telesne mase dvakrat v razmiku 48 ur.

Indikacijo podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* za bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica* ter farmakokinetični podatki o spiramicinu pri ciljnih živalskih vrstah, na podlagi katerih je

bila opravljena podrobna ocena farmakokinetike/farmakodinamike (FK/FD). Poleg tega so bili v podporo zgoraj omenjeni indikaciji predloženi tudi podatki o klinični učinkovitosti.

Starejši in novejši podatki o občutljivosti ciljnih patogenov *in vitro* so bili pridobljeni pri velikem številu sevov, ki so jih zbrali pri govedu v več državah članicah EU. Čeprav je rezultate iz različnih laboratorijev zaradi različnih uporabljenih metod treba primerjati s pridržkom, so bile minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spiramicina za zadevne respiratorne patogene, kot sta bakteriji *Pasteurella* in *Mannheimia spp.*, običajno porazdeljene v unimodalnem vzorcu na desni strani krivulje porazdelitve MIK, pri čemer so bile vrednosti MIK_{90} za patogene, izolirane iz goveda, približno 64 µg/ml, kar kaže na omejeno občutljivost teh bakterij za spiramicin *in vitro*.

Farmakokinetične lastnosti, ugotovljene v posebnih študijah, so pokazale, da se s tem režimom zdravljenja dosežejo relativno majhne koncentracije spiramicina v plazmi (C_{max} : 6–10 i.e./ml, kar ustreza 2–3 µg/ml), znatno večje pa v bronhoalveolarnem izpirku (4- do 5-krat večje od koncentracij v plazmi) in pljučnem tkivu (100-krat večje od koncentracij v plazmi). Koncentracije v pljučih, ki so jih določili po tem režimu zdravljenja, so 4 ure po injiciranju dosegle večkratno vrednost ustreznih plazemskih koncentracij in ostale na visoki ravni še 32 ur po enkratnem injiciranju. Posebno velike koncentracije spiramicina so ugotovili v pljučnih makrofagih. Koncentracije spiramicina v tkivih in tekočinah so se še povečale po drugem injiciranju spiramicina po 48 urah.

Na podlagi zgoraj omenjenih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkov je bila opravljena podrobna ocena farmakodinamike/farmakokinetike, ki je temeljila na dveh parametrih: $T > MIK$ (čas, ko je koncentracija večja od MIK), ki se priporoča za časovno odvisne antibiotike, kot so makrolidi, in AUC/MIK (razmerje med površino pod krivuljo in MIK), ki se priporoča za specifične makrolide, kot je azitromicin. V najslabšem možnem primeru je bilo za spiramicin predlagano ciljno razmerje med AUC in MIK 100–125 ur.

Ob upoštevanju teh konceptov je bilo zaključeno, da je glede na farmakokinetiko/farmakodinamiko pri govedu koncentracija spiramicina v pljučih, makrofagih in bronhoalveolarnem izpirku po 2 injiciranjih 100.000 i.e./kg telesne mase v razmiku 48 ur dosegla respiratorne patogene z minimalnimi inhibitornimi koncentracijami do 128 µg/ml. Predpostavlja se, da je farmakokinetični profil spiramicina pri teletih podoben ali še ugodnejši kot pri govedu.

Za zdravljenje bolezni dihal pri govedu je bilo predloženih več ustreznih kliničnih študij iz leta 1988 in 1989, v katerih so uporabili režim odmerjanja 100.000 i.e./kg telesne mase enkrat ali dvakrat v razmiku 48 ur. V teh študijah so učinkovitost spiramicina primerjali z negativnimi kontrolami ali drugima antibiotikoma, odobrenima za te indikacije (oksitetraciklinom in tilozinom). Dokazali so, da je bil spiramicin učinkovitejši in povezan z nižjo stopnjo recidivov kot pozitivne kontrole.

Krave v obdobju laktacije

Zdravljenje akutnega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin, v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase dvakrat v razmiku 24 ur.

Indikacijo podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* za seve bakterije *Staphylococcus aureus* ter farmakokinetični podatki o spiramicinu pri ciljnih živalskih vrstah, na podlagi katerih je bila opravljena podrobna ocena farmakokinetike/farmakodinamike. Poleg tega so bili v podporo zgoraj omenjeni indikaciji predloženi tudi podatki o klinični učinkovitosti.

Podatki iz kliničnih programov nadzornega spremljanja stanja (VetPath I: 1997–2004, VetPath III: 2007–2012) kažejo, da je bil znaten delež sevov bakterije *S. aureus*, ki povzročajo mastitis pri govedu, *in vitro* občutljiv za spiramicin, pri čemer sta MIK_{50} oziroma MIK_{90} znašali 4 µg/ml oziroma 8 µg/ml.

Omejeno odporno populacijo so opazili pri vrednostih nad 64 µg/ml. Vzorec porazdelitve MIK se v zadnjih letih ni občutno spremenil.

Farmakokinetične lastnosti spiramicina v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase so proučili v eni študiji. Farmakokinetične lastnosti, ki izhajajo iz te študije, kažejo, da se s tem režimom zdravljenja dosežejo relativno majhne koncentracije spiramicina v plazmi (C_{max}: 1,44 i.e./ml, kar ustreza 0,45 µg/ml), znatno večje pa v mleku (50-krat večje od koncentracij v plazmi).

Na podlagi zgoraj omenjenih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih podatkov je bila opravljena podrobna ocena farmakodinamike/farmakokinetike, ki je temeljila na dveh parametrih: T>MIK, ki se priporoča za časovno odvisne antibiotike, kot so makrolidi, in AUC/MIK, ki se priporoča za specifične makrolide, kot je azitromicin.

Klinični podatki o mastitisu pri govedu izhajajo predvsem iz eksperimentalne študije o mastitisu, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, v kateri so uporabili provokacijski sev z MIK spiramicina 4 µg/ml. Kljub nekaj omejitvam, med katerimi sta bila zlasti majhno število živali in kratko (14-dnevno) opazovalno obdobje, je bila študija ocenjena kot primerna za utemeljitev indikacije „akutni mastitis, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*“, saj so bili rezultati, zabeleženi pri primarnem opazovanem dogodku (do bakteriološke ozdravitve je prišlo pri 7 od 8 preskusnih krav in pri nobeni od 9 kontrolnih krav) ter nekaterih sekundarnih opazovanih dogodkih (zlasti številu somatskih celic), prepričljivi. Vendar pa podatki niso bili primerni za to, da bi z njimi podprli indikacijo subklinični ali kronični mastitis ali mastitis, ki ga povzročajo druge bakterije, kot je *S. uberis*.

Druge indikacije pri govedu in vse indikacije pri prašičih

Podatki za vse ostale indikacije (to so metritis, črevesne okužbe, omfalitis, omfaloflebitis, artritis in interdigitalni abscesi) in režime odmerjanja pri govedu ter za vse indikacije pri prašičih so nezadostni ali sploh niso na voljo.

Protimikrobna odpornost

Kar zadeva goveje respiratorne patogene, kot sta *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*, so vrednosti MIK spiramicina *in vitro* običajno visoke, vendar unimodalni vzorec njihove porazdelitve ne kaže pomembnega deleža odpornih bakterij. Poleg tega je primerjava starejših podatkov o določeni vrednosti MIK z novejšimi težavna zaradi različnih uporabljenih laboratorijskih metod in dejstva, da za veterinarsko medicino ne obstajajo nobene validirane mejne vrednosti. Posledično tveganja za razvoj odpornosti pri teh bakterijah trenutno ni mogoče natančno ovrednotiti.

Med patogeni, ki povzročajo mastitis pri govedu, kot sta *S. aureus* in *S. uberis*, po podatkih iz najnovejših programov spremljanja že obstaja delež odpornih sevov. Medtem ko je med pregledanimi sevi bakterije *S. aureus* ta delež znašal manj kot 10 %, je trimodalni vzorec porazdelitve MIK, dobljen za bakterijo *S. uberis*, pokazal, da je bilo poleg občutljivih sevov 10 % pregledanih sevov srednje občutljivih, 20 % pa je bilo odpornih.

Karence

Suanovil 20

Na podlagi ocene učinkovitosti je priporočeni odmerek za okužbe dihal pri govedu 100.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur.

Priporočeni odmerek za akutni klinični mastitis pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin, je 30.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur.

Študije o izločanju ostankov, izvedene z uporabo odmerka 100.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno v razmiku 48 ur, so bile na voljo za odraslo govedo. Karence so bile določene na podlagi boljše izvedene in zanesljivejše študije. Statistična analiza¹ je pokazala, da bi morala biti karenca glede na izločanje ostankov z mesta injiciranja 52 dni. Vendar pa je ocena pokazala določene pomanjkljivosti, na primer, da niso odvzeli vzorcev z okolice mesta injiciranja pri odraslem govedu, zato je bilo treba uporabiti alternativen pristop¹ in dodati 20-odstotni varnostni razpon. Tako je priporočena karenca za meso in organe 62 dni. Največja količina zdravila, ki se lahko injicira na eno mesto, je 20 ml, saj je bila to največja količina, ki so jo injicirali v študiji o izločanju ostankov.

Na podlagi študije o izločanju ostankov, ki je bila izvedena v skladu s trenutnimi smernicami² za določanje karenc za mleko, je mogoče za mleko priporočiti karenco 27 molž (13,5 dneva). Karenca velja za zdravilo Suanovil 20, ki se daje v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur.

Študija o izločanju ostankov po odmerjanju 100.000 i.e./kg intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur ni bila predložena, zato za ta režim odmerjanja ni priporočena nobena karenca za mleko. Zaradi tega se zdravilo Suanovil 20 ne sme uporabljati za zdravljenje okužb dihal pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Spirovet

Na podlagi ocene učinkovitosti je priporočeni odmerek za okužbe dihal pri govedu 100.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur.

Priporočeni odmerek za akutni klinični mastitis pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin, je 30.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur.

Za zdravilo Spirovet je bilo dokazano, da je biološko enakovredno zdravilo Suanovil 20, zato se lahko predpostavi, da je čas, ki je potreben za ravni ostankov v mišicah, jetrih, maščobah, ledvicah in mleku, kamor se zdravilo ne injicira, enak pri obeh zdravilih. Vendar pa so v skladu s smernicami odbora CVMP o izvajanju bioekvivalenčnih študij za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (EMA/CVMP/016/00)³ za določitev profila izločanja ostankov z mesta injiciranja potrebni specifični podatki za posamezno zdravilo.

Izvedena je bila ena študija z uporabo priporočenega odmerka 100.000 i.e./kg telesne mase dvakrat v razmiku 48 ur, ki je pokazala, da so bili 49 dni po zdravljenju ostanki na mestu injiciranja v mišico še vedno nad mejno vrednostjo ostankov za mišico (200 µg/kg). Karenca za goveje meso in organe, ki so jo izračunali s statistično analizo, je 75 dni. Karenca velja po odmerjanju 100.000 i.e./kg telesne mase dvakrat v razmiku 48 ur. Največja količina zdravila, ki se lahko injicira na eno mesto, je 15 ml, saj je bila to največja količina, ki so jo injicirali v študiji o izločanju ostankov.

Podatki o izločanju ostankov iz mleka po uporabi zdravila Spirovet v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur niso bili predloženi. Vendar se lahko glede na to, da je zdravilo Spirovet biološko enakovredno zdravilo Suanovil 20, priporoči enaka karenca, tj. 27 molž (13,5 dneva). Karenca velja za zdravilo Spirovet, ki se daje v odmerku 30.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur.

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

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

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

Študija o izločanju ostankov po odmerjanju 100.000 i.e./kg intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur ni bila predložena, zato za ta režim odmerjanja ni priporočena nobena karencja za mleko. Zaradi tega se zdravilo Spirovet ne sme uporabljati za zdravljenje okužb dihal pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Captalin

Priporočeni odmerek za okužbe dihal pri govedu je 100.000 i.e./kg telesne mase intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur.

Ena študija, ki so jo izvedli z uporabo priporočenega odmerka, je pokazala, da so bili ostanki na mestu injiciranja v mišico po 52 dneh pod mejno vrednostjo ostankov (200 µg/kg). Ker pa je študija imela pomanjkljivosti (nobenih podatkov za tkiva, v katera se ni injiciralo zdravilo, v nekaterih vzorcih so bile vrednosti ostankov v okolici mesta injiciranja višje kot na samem mestu), je bilo treba uporabiti alternativen pristop in dodati 30-odstotni varnostni razpon, kar pomeni, da je karencja za goveje meso in organe 68 dni. Največja količina zdravila, ki se lahko injicira na eno mesto, je 15 ml, saj je bila to največja količina, ki so jo injicirali v študiji o izločanju ostankov.

Študije o izločanju ostankov iz mleka niso bile predložene, zato priporočila za karencjo za mleko ni. Zaradi tega se zdravilo Captalin ne sme uporabljati pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Na splošno je razmerje med tveganji in koristmi za vsa zadevna zdravila pozitivno pod pogojem, da se njihova uporaba omeji na zdravljenje okužb dihal pri govedu, ki jih povzročajo občutljivi sevi bakterij *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*, v odmerku 100.000 i.e./kg, ki se daje intramuskularno dvakrat v razmiku 48 ur.

Razmerje med tveganji in koristmi za zdravili Suanovil 20 in Spirovet je pozitivno pod pogojem, da se njuna uporaba pri zdravljenju mastitisa omeji na zdravljenje akutnega mastitisa pri govedu, ki ga povzročajo občutljivi sevi bakterije *S. aureus*, v odmerku 30.000 i.e./kg, ki se daje intramuskularno dvakrat v razmiku 24 ur.

Podatki za vse ostale indikacije (to so metritis, črevesne okužbe, omfalitis, omfaloflebitis, artritis in interdigitalni abscesi) in režime odmerjanja pri govedu ter za vse indikacije pri prašičih so nezadostni ali sploh niso na voljo. Zato je razmerje med tveganji in koristmi za te indikacije pri govedu in vse indikacije pri prašičih negativno. Posledično je treba te indikacije/režime odmerjanja pri govedu in ciljni živalski vrsti prašičih izbrisati iz informacij o zdravilu.

Karence za goveje meso in mleko je treba spremeniti, kot je predlagano, da se zagotovi varnost potrošnikov.

V tem napotitvenem postopku kakovost, varnost zdravila za ciljno živalsko vrsto, varnost zdravila za uporabnika in okoljska tveganja niso bili obravnavani.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, vključena v ta postopek, je bilo ocenjeno kot ugodno pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe v informacijah o zdravilu (glejte Prilogo III).

Podlaga za spremembo povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da so indikacije, kot so navedene v Prilogi III, utemeljene;
- odbor CVMP je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da je treba vse ostale indikacije in režime odmerjanja pri govedu ter vse indikacije pri prašičih izbrisati iz informacij o zdravilu;
- odbor CVMP je menil, da je treba na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov pri govedu spremeniti karence, tako da se zagotovi varnost potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (glejte Prilogo I) pozitivno, če se upoštevajo spremembe v informacijah o zdravilu;

je odbor CVMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Suanovil 20 in povezanimi imeni, zdravilom Captalin in povezanimi imeni ter njunimi generičnimi zdravili, tako da se dopolni povzetke glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, kot je določeno v Prilogi III.

Priloga III

**Dopolnila zadevnih poglavij povzetkov glavnih značilnosti
zdravila, označevanja in navodil za uporabo**

A. Za zdravilo Suanovil 20 in povezana imena, navedena v Prilogi I, ki vsebujejo 600.000 i.e. spiramicina na ml

Iz informacij o zdravilu izbrišite ciljno živalsko vrsto prašiče in vse informacije, povezane s to živalsko vrsto.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*.

Zdravljenje akutnega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Na eno mesto lahko injicirate največ 20 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.

Mastitis, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, je treba zdraviti, ko se pojavijo klinični znaki.

Zdravijo se lahko samo akutni primeri mastitisa, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, pri katerih se klinični znaki pojavijo za manj kot 24 ur.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

Mastitis: 30.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 100 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 24 ur.

Okužbe dihal: 100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 30 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 20 ml zdravila. Če je treba zaradi tega odmerkov razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 24 ali 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

4.11 Karenca

Mastitis:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za bolezní dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Spiramicin vpliva na sintezo bakterijskih beljakovin, tako da se veže na ribosomske podenote 50S in s tem zavira translokacijo. Spiramicin lahko v tkivih doseže tako velike koncentracije, da uspe prodreti v celice, kjer se veže na ribosomske podenote 50S.

Spiramicin je protimikrobna učinkovina, ki deluje bakteriostatično proti mikoplazmam ter gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam.

Spiramicin deluje proti bakterijam *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spiramicina, določene za evropske izolate, pridobljene pri obolelih živalih med letoma 2007 in 2012, so naslednje:

Bakterijska vrsta	Izvor	Število sevov	MIK spiramicina (µg / ml)		
			Razpon	MIK ₅₀	MIK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	govedo	129	1 do ≥ 512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	govedo	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	govedo	211	1 do ≥ 64	4	8

5.2 Farmakokinetični podatki

Spiramicin se po intramuskularnem injiciranju hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah. Spiramicin je šibko bazičen, neioniziran in topen v maščobah ter s pasivno difuzijo zlahka prehaja skozi celične membrane. Spiramicin se šibko veže na beljakovine v plazmi. Njegova porazdelitev v tkivih je izdatna, pri čemer so koncentracije še posebno velike v bronhialnih izločkih, pljučnem parenhimu, alveolarnih makrofagih, vimenih in mleku.

Spiramicin se presnavlja v jetrih; njegov glavni presnovek, neospiramicin, deluje protimikrobno.

Spiramicin se izloča predvsem z žolčem.

Označevanje:

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. KARENCA

Mastitis:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za bolezní dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Navodilo za uporabo:

4. INDIKACIJE

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*. Zdravljenje akutnega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

Mastitis: 30.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 100 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 24 ur.

Okužbe dihal: 100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 30 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 20 ml zdravila. Če je treba zaradi tega odmerek razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 24 ali 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

10. KARENCA

Mastitis:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 62 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za bolezn dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Na eno mesto lahko injicirate največ 20 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.

Mastitis, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, je treba zdraviti, ko se pojavijo klinični znaki.

Zdravijo se lahko samo akutni primeri mastitisa, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, pri katerih se klinični znaki pojavijo za manj kot 24 ur.

B. Za zdravilo Spirovet in povezana imena, navedena v Prilogi I, ki vsebujejo 600.000 i.e. spiramicina na ml

Iz informacij o zdravilu izbrišite ciljno živalsko vrsto prašiče in vse informacije, povezane s to živalsko vrsto.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*.

Zdravljenje akutnega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.

Mastitis, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, je treba zdraviti, ko se pojavijo klinični znaki.

Zdravijo se lahko samo akutni primeri mastitisa, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, pri katerih se klinični znaki pojavijo za manj kot 24 ur.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

Mastitis: 30.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 100 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 24 ur.

Okužbe dihal: 100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 30 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Če je treba zaradi tega odmerka razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 24 ali 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

4.11 Karenca

Mastitis:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za boleznj dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Spiramicin vpliva na sintezo bakterijskih beljakovin, tako da se veže na ribosomske podenote 50S in s tem zavira translokacijo. Spiramicin lahko v tkivih doseže tako velike koncentracije, da uspe prodreti v celice, kjer se veže na ribosomske podenote 50S.

Spiramicin je antibiotik, ki deluje bakteriostatično proti mikoplazmam ter gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam.

Spiramicin deluje proti bakterijam *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spiramicina, določene za evropske izolate, pridobljene pri obolelih živalih med letoma 2007 in 2012, so naslednje:

Bakterijska vrsta	Izvor	Število sevov	MIK spiramicina (µg / ml)		
			Razpon	MIK ₅₀	MIK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	govedo	129	1 do ≥ 512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	govedo	149	4–512	64	128
<i>Staphylococcus aureus</i>	govedo	211	1 do ≥ 64	4	8

5.2 Farmakokinetični podatki

Spiramicin se po intramuskularnem injiciranju hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah. Spiramicin je šibko bazičen, neioniziran in topen v maščobah ter s pasivno difuzijo zlahka prehaja skozi celične membrane. Spiramicin se šibko veže na beljakovine v plazmi. Njegova porazdelitev v tkivih je izdatna, pri čemer so koncentracije še posebno velike v bronhialnih izločkih, pljučnem parenhimu, alveolarnih makrofagih, vimenih in mleku.

Spiramicin se presnavlja v jetrih; njegov glavni presnovek, neospiramicin, deluje protimikrobno.

Spiramicin se izloča predvsem z žolčem.

Označevanje:

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. KARENCA

Mastitis:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za bolezní dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Navodilo za uporabo:

4. INDIKACIJE

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*. Zdravljenje akutnega kliničnega mastitisa pri kravah v obdobju laktacije, ki ga povzročajo sevi bakterije *Staphylococcus aureus*, občutljivi za spiramicin.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

Mastitis: 30.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 100 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 24 ur.

Okužbe dihal: 100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 5 ml zdravila na 30 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Če je treba zaradi tega odmerek razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 24 ali 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

10. KARENCA

Mastitis:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: 13,5 dneva.

Okužbe dihal:

Meso in organi: 75 dni.

Mleko: pri zdravljenju z odmerkom, ki je potreben za bolezn dihal, uporaba zdravila ni dovoljena pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.

Mastitis, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, je treba zdraviti, ko se pojavijo klinični znaki.

Zdravijo se lahko samo akutni primeri mastitisa, ki ga povzroča bakterija *S. aureus*, pri katerih se klinični znaki pojavijo za manj kot 24 ur.

C. Za zdravilo Captalin in povezana imena, navedena v Prilogi I, ki vsebujejo 1.000.000 i.e. spiramicina na ml

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 1 ml zdravila na 10 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila. Če je treba zaradi tega odmerka razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

4.11 Karenca

Meso in organi: 68 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Spiramicin vpliva na sintezo bakterijskih beljakovin, tako da se veže na ribosomske podenote 50S in s tem zavira translokacijo. Spiramicin lahko v tkivih doseže tako velike koncentracije, da uspe prodreti v celice, kjer se veže na ribosomske podenote 50S.

Spiramicin je protimikrobna učinkovina, ki deluje bakteriostatično proti mikoplazmam ter gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam.

Spiramicin deluje proti bakterijama *Mannheimia haemolytica* in *Pasteurella multocida*.

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) spiramicina, določene za evropske izolate, pridobljene pri obolelih živalih med letoma 2007 in 2012, so naslednje:

Bakterijska vrsta	Izvor	Število sevov	MIK spiramicina (µg / ml)		
			Razpon	MIK ₅₀	MIK ₉₀
<i>Pasteurella multocida</i>	govedo	129	1 do ≥ 512	16	32
<i>Mannheimia haemolytica</i>	govedo	149	4–512	64	128

5.2 Farmakokinetični podatki

Spiramicin se po intramuskularnem injiciranju hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah. Spiramicin je šibko bazičen, neioniziran in topen v maščobah ter s pasivno difuzijo zlahka prehaja skozi celične membrane. Spiramicin se šibko veže na beljakovine v plazmi. Njegova porazdelitev v tkivih je izdatna, pri čemer so koncentracije še posebno velike v bronhialnih izločkih, pljučnem parenhimu, alveolarnih makrofagih, vimenih in mleku.

Spiramicin se presnavlja v jetrih; njegov glavni presnovek, neospiramicin, deluje protimikrobno.

Spiramicin se izloča predvsem z žolčem.

Označevanje:

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. KARENCA

Meso in organi: 68 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Navodilo za uporabo:

4. INDIKACIJE

Zdravljenje okužb dihal, ki jih povzročata bakteriji *Pasteurella multocida* in *Mannheimia haemolytica*.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna uporaba.

Da se prepreči premajhno odmerjanje, je treba čim natančneje določiti telesno maso.

100.000 i.e. spiramicina na kg telesne mase (tj. 1 ml zdravila na 10 kg telesne mase) dvakrat v razmiku 48 ur.

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Če je treba zaradi tega odmerek razdeliti in ga dati z dvema injekcijama, je treba ti injekciji dati v nasprotna predela vratu. Če sta potrebni več kot dve injekciji, mora biti med injekcijami, ki se dajo na isto stran vratu, najmanj 15 cm presledka.

Drugi odmerek (po 48 urah) je treba dati po enakem postopku in prav tako zagotoviti, da bo med vsemi injekcijami, ki se dajo v okviru zdravljenja, najmanj 15 cm presledka. To je potrebno zato, da so posamezna mesta injiciranja med seboj ločena. Neupoštevanje teh navodil lahko povzroči, da bodo ravni ostankov nad določeno mejno vrednostjo ostankov za mišice, ki je 200 µg/kg.

10. KARENCA

Meso in organi: 68 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

12. POSEBNA OPOZORILA

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Na eno mesto lahko injicirate največ 15 ml zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o občutljivosti ciljnih bakterij. Uporaba zdravila na način, ki odstopa od navodil v informacijah o zdravilu, lahko poveča razširjenost bakterij, odpornih proti spiramicinu. Pri uporabi zdravila je treba upoštevati uradne, nacionalne in regionalne politike glede uporabe protimikrobnih zdravil.