

**Приложение I**  
**Списък на разрешените по национални процедури ветеринарни лекарствени продукти**

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Австрия	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Австрия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Австрия	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Белгия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
Белгия	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Белгия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Белгия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Овце, прасета, кучета, котки	Интрамускулно приложение
България	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml suspension for injection for horses, cattle, sheep, goats, dogs and cats	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
България	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
България	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
България	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, телета, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Хърватия	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenzija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Кипър	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета (възрастни)	Интрамускулно приложение
Чешка република	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Чешка република	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, свине, кучета	Интрамускулно, подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Чешка република	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета (възрастни)	Интрамускулно приложение
Чешка република	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Дания	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Дания	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Дания	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Прасета	Интрамускулно приложение
Дания	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Дания	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Естония	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Естония	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
Естония	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Естония	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение



Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Естония	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Финландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Финландия	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Финландия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Финландия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Финландия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Франция	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Франция	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Франция	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Франция	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне	Интрамускулно , интрамарно приложение
Германия	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, свине, кучета	Интрамускулно приложение
Германия	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Германия	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Германия	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Германия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Германия	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Германия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Германия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Гърция	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Гърция	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Гърция	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета ( > 25 kg)	Интрамускулно приложение
Унгария	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Унгария	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета ( > 25 kg)	Интрамускулно приложение
Унгария	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Унгария	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml szuszpenziós injekció lovak, szarvasmarhák, juhok, kecskék, kutyák és macskák számára A.U.V.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Унгария	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Исландия	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Ирландия	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета ( > 25 kg)	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Ирландия	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение



Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Ирландия	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Ирландия	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procillin 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Ирландия	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Ирландия	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, pigs and horses	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillina 300 mg/ml sospensione acquosa iniettabile per bovini, ovini, suini, equini, cani e gatti	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Италия	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Prontocill 300.000 U.I./ml sospensione iniettabile per bovini, ovini, caprini, suini, equini, cani e gatti	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Италия	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
Италия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Италия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimpropen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Италия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Латвия	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Латвия	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Латвия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Латвия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Литва	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Литва	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Литва	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Литва	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Люксембург	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Люксембург	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение
Люксембург	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Люксембург	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Люксембург	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Малта	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета (възрастни)	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Норвегия	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно, интраперитонеално, интрасиновиално, интраутеринно приложение
Норвегия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Норвегия	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Норвегия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Полша	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimpropen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Полша	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Полша	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение
Полша	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение



Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Полша	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Полша	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Полша	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Полша	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози	Интрамускулно, подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Португалия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета ( > 25 kg)	Интрамускулно приложение
Португалия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета ( > 25 kg)	Интрамускулно приложение
Португалия	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Румъния	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Румъния	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Румъния	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Румъния	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Словашка република	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Словашка република	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета (възрастни)	Интрамускулно приложение
Словения	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Словения	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Прокаин бензилпеницилин	297,7 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета, кучета, котки	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Испания	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Испания	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Merck Sharp & Dohme Animal Health, S.L. Polígono Industrial El Montalvo I C/ Zeppelin, nº 6, parcela 38 37008 Carbajosa de la Sagrada Salamanca Spain	Depocillin	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, които не се отглеждат за производство на храни, овце, свине	Интрамускулно приложение
Испания	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Испания	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Швеция	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, кози, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Швеция	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Швеция	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Швеция	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Швеция	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно , подкожно приложение
Нидерландия	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Кучета, котки	Интрамускулно приложение



Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Нидерландия	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Прасета	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Кучета, котки	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie voor hond en kat	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Кучета, котки	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Прокаин бензилпеницилин	300,000 IU/ml	Инжекционна суспензия	Прасета, прасенца, кучета, котки	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Нидерландия	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet 300 mg/ml suspensie voor injectie bij runderen en varkens	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета (> 25 kg)	Интрамускулно приложение
Нидерландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen en varkens	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Нидерландия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Vimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, овце, свине, кучета, котки	Интрамускулно, подкожно приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, pigs and horses	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, коне, прасета	Интрамускулно приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Прокаин бензилпеницилин	300 mg/ml	Инжекционна суспензия	Говеда, овце, свине	Интрамускулно приложение
Обединено кралство (Северна Ирландия)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Прокаин бензилпеницилин	30% w/v	Инжекционна суспензия	Говеда, прасета	Интрамускулно , подкожно приложение

**Приложение II**  
**Научни заключения и основания за промяна на информацията за продукта**

# **Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин като едно активно вещество, представено под формата на суспензии за инжектиране (вж. приложение I)**

## **Въведение**

Прокаин бензилпеницилин е сол на бензилпеницилина, която принадлежи към групата на естествените пеницилини с тесен спектър (чувствителни на  $\beta$ -лактамаза пеницилини; категория D на AMEG). ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, са широко използвани от десетилетия при говеда, коне, овце, кози, свине, кучета и котки за лечение на различни инфекции, причинени от бактерии, чувствителни към бензилпеницилин и засягащи например пикочната, дихателната или репродуктивната система.

Бета-лактамните антибиотици като пеницилин предотвратяват образуването на активно растяща бактериална клетъчна стена чрез намеса в крайния стадий на синтеза на пептидогликан. Пеницилините имат бактерицидно действие, но предизвикват лизис само на растящи бактерии. При грам-позитивните бактерии  $\beta$ -лактамите не само предотвратяват окончателното кръстосано свързване на пептидогликан, но също така стимулират освобождаването на липотейхоева киселина, причинявайки клетъчно самоубийство чрез разграждане на пептидогликан от автолизини.

При последните децентрализирани процедури, представени в съответствие с член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, се установи, че в ЕС продължителността на лечението с ветеринарни лекарствени продукти (ВЛП), съдържащи прокаин бензилпеницилин, е нехармонизирана.

Германия отбеляза, че за няколко разрешени в ЕС ВЛП, съдържащи прокаин бензилпеницилин като единично активно вещество, представено като суспензии за инжектиране, се препоръчва продължителност на лечението от 1 до 3 дни или от 3 до 5 дни с поставяне на една инжекция на всеки 24 часа. Съдържащите прокаин бензилпеницилин продукти, разрешени чрез „изцяло“ национални процедури в Германия, в повечето случаи изискват продължителност на лечението от най-малко 3 дни (поставяне на инжекция на всеки 24 часа) без горна граница. За няколко продукта се препоръчва продължаване на лечението с два дни след появата на клиничните признаци. Тази хетерогенност се подчертава допълнително от ветеринарните лекарствени продукти, които са разрешени за лечение с максимална продължителност от 3, 4 или 5 дни, докато други ВЛП изискват минимална продължителност на лечението от 3 или 4 дни.

Въз основа на наличните данни може да се окаже, че продължителност на лечението от 1 до 3 дни вече не е подходяща за ефективно лечение на всички заявени показания. В публикуваната литература (напр. Smith *et al.*, 1998<sup>1</sup>; Scott *et al.*, 2013<sup>2</sup>; Ordell *et al.* 2016<sup>3</sup>) се изказва предположение, според което минималната необходима продължителност на лечението е 3 дни, но може да е необходима по-голяма продължителност на лечението, което подсилва опасенията, че лечението с продължителност от по-малко от 3 дни може да е недостатъчно. Това се подкрепя и от факта, че бензилпеницилинът е зависима от времето антимикробна субстанция, т.е. движещият фактор за фармакокинетичния/фармакодинамичния (PK/PD) анализ е %T > MIC (част от времето над минималната инхибираща концентрация [MIC], периодът от време, през който концентрацията надвишава MIC на целевите бактерии).

<sup>1</sup> Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH, Elliott J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. J Dairy Sci. 1998 юни; 81(6):1555–62.

<sup>2</sup> Scott P.R. Клинично представяне, аускултационни записи, ултразвукови находки и отговор на лечението на 12 възрастни говеда с хронична супурираща пневмония: казус. Ir Vet J. 66(1): 5, 2013.

<sup>3</sup> Ordell, A., Unnerstad, H. E., Nyman, A. Дългосрочно кохортно изследване на случаите на остър пuerперален метрит при шведски млечни крави. ACTA Vet Scand 58, 79 (2016).

Освен това в няколко публикации се подчертава, че необходимата продължителност на лечението с прокаин бензилпеницилин, напр. на инфекции, причинени от *Leptospira* spp. (Ross и Rentko, 2000<sup>4</sup>), *Clostridium* spp. (Greene, 1990<sup>5</sup>; Staempfli и Oliver, 1999 г.<sup>6</sup>) или *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999<sup>7</sup>), може да е 5 или повече дни.

Поради това Германия счита, че е важно продължителността на лечението да е достатъчно дълга, за да се гарантира ефективна употреба на ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин като единично активно вещество, и за да се избегне ненужен риск от развитие на антимикробна резистентност.

От друга страна, Германия счита също, че е необходимо да се ограничи максималната продължителност на лечението до терапевтично необходимия минимум, за да се избегне ненужната експозиция на животни на антибиотици, да се намали рискът от нежелани ефекти, да се избегне ненужният риск от развитие на антимикробна резистентност и да се предотврати всякакво ненужно навлизане на пеницилин в околната среда, което води до предотвратим риск от експозиция както за околната среда, така и за потребителите.

В заключение Германия счита, че преразглеждането на дозовия режим (т.е. дозировката и продължителността на лечението за всеки целеви вид) за ВЛП, съдържащи прокаин бензилпеницилин като единично активно вещество, представено под формата на инжекционни суспензии, е необходимо, за да се гарантира безопасна и ефективна употреба на съответните ВЛП и да се избегне ненужният риск от развитие на резистентност за околната среда и потребителя.

### **Цялостно обобщение на научната оценка**

За да може CVMP да оцени режима на дозиране, трябва да се вземат предвид още два аспекта: интервалът на дозиране, който е взаимосвързан с дозата и е от голямо значение за антимикробно средство като пеницилина, чиято ефикасност зависи от времето, в което концентрацията е над минималната инхибираща концентрация (MIC), както и за самите целеви патогени, за които режимът на дозиране трябва да бъде подходящ.

Редица ПРУ предоставиха собствени предклинични и клинични данни, данни за чувствителността на целевите патогени към прокаин бензилпеницилин, ФК/ФД модели, както и публикувана научна литература в подкрепа на дозовите режими, показанията и всяко въздействие върху развитието на антимикробна резистентност, безопасността на целевите животни, околната среда и потребителя.

Тъй като съответните продукти са разрешени за употреба много отдавна (през 60-те години на 20-ти век) или са генерични продукти, наличните данни са оскъдни и често неактуални. Поради ограниченията в наличните данни (полеви проучвания, както и проучвания за определяне на дозата и потвърждаване на дозата) CVMP е трябвало до голяма степен да базира оценката си на ефикасността на прокаин бензилпеницилин върху предклиничния набор от данни (по-специално върху фармакодинамичните и фармакокинетичните данни). По време на оценката са предприети четири стъпки:

<sup>4</sup> Ross L., Rentko V. Leptospirosis в: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII — Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia 13, издание: стр. 308—310, 2000 г.

<sup>5</sup> Greene C., Appel M., Straubinger R. Lyme borreliosis в: Infectious diseases in the dog and cat (Greene C.). WB Saunders Company, Philadelphia, 2. издание: стр. 282—293, 1990 г.

<sup>6</sup> Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg в: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Издание: стр. 383—386, 1999 г.

<sup>7</sup> Kunesh J. Swine Erysipelas в: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Издание: стр. 395—396, 1999 г.

1. Като първа стъпка е възприет опростен подход за предварителен подбор на подходящи целеви бактерии и показания. Максималните плазмени концентрации, получени от фармакокинетични проучвания, са използвани като заместител, за да се оцени дали е вероятно постигнатите концентрации на пеницилин да бъдат достатъчно високи, за да обхванат MIC (т.е.  $C_{max} > MIC$ ). В резултат на това е предложено прицелните бактерии, които не са обхванати от  $C_{max} > MIC$ , да бъдат изтрити от показанията. Когато повишените стойности на MIC или двумодалните профили на разпространение предполагат придобита резистентност за конкретни бактерии, тези целеви патогени са запазени в показанията, но се предлага в раздел 3.4 (образец QRD v.9)/4.4 (образец QRD v.8.2) от кратката характеристика на продукта (КХП) и в съответния раздел на листовката с упътвания в опаковката да бъде включено съответно предупреждение.
2. След това, за да се оцени дозата и интервалите на лечение, възприетият подход използва праг на плазмена концентрация от 0.06 µg/ml, показателен за най-чувствителните целеви патогени, които е трябвало да бъдат покрити с минимален процент от 50 % от дозовия интервал ( $50 \% T > MIC$ ). Този подход е използван за определяне на минимални дозировки и максимални интервали на лечение, които елиминират онези терапевтични стратегии, за които има вероятност да са неуспешни дори за най-податливите бактерии.
3. Като трета стъпка, за да се определи продължителността на лечението, възприетият подход се основава предимно на общите принципи и на начина на действие на прокаин бензилпеницилин. Малкото налични клинични проучвания, публикуваната научна литература и наличните данни от хуманната медицина, също са взети под внимание. Предлага се хармонизирана минимална и максимална продължителност на лечението, която да балансира целта за осигуряване на ефикасно лечение за множеството показания и риска от развитие на резистентност, като се вземат предвид и принципите за разумна употреба.
4. И накрая, въз основа на предложените промени в списъка на показанията, режима на дозиране и продължителността на лечението, бяха взети под внимание подходящият карентен срок за видовете, отглеждани за производство на храни, потенциалното въздействие върху безопасността на целевите животни и оценката на риска за околната среда на съответните продукти. Взето е под внимание и потенциалното въздействие върху риска от развитие на резистентност.

### **Показания**

Основните източници на информация, използвани за оценка на ефикасността на прокаин бензилпеницилин по отношение на одобрените показания на продукти в настоящата процедура по сезиране, се състояха от предклинични данни, като данни за MIC *in vitro* и плазмени концентрации на пеницилин след инжектиране на прокаин бензилпеницилин, предоставени от различни ПРУ.

За няколко целеви патогени предоставените данни за MIC показват ниска чувствителност или потенциална (микробиологична) резистентност към бензилпеницилин. Това се отразява от повишените стойности на MIC или от бимодалните профили на разпределение, предполагащи придобита резистентност, която може да доведе до липса на клинична ефикасност при лечение с бензилпеницилин. Това се отнася до *Fusobacterium necrophorum*, причиняващ метрит, *Mannheimia haemolytica* (с изключение на изолати от финландски произход), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* при говеда; *Staphylococcus* spp., причиняващ мастит-метрит-агалактия/синдром на следродилна дисгалактия (ММА/PPDS), *Glaesserella parapsuis*, *Streptococcus* spp. и *S. suis* при прасета; *Staphylococcus aureus*, коагулаза-негативни стафилококи, както и *Enterococcus* spp. при кучета; както и *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus felis* при котки. Съобщенията за отделни случаи посочват допълнителни целеви патогени с повишени стойности на MIC, поради което се подозира наличие на резистентни субпопулации за *Actinobacillus lignieresii* и *Trueperella pyogenes*



при говеда. CVMP препоръча целевите патогени с повишени стойности на MIC или двумодални профили на разпределение, предполагащи придобита резистентност, да бъдат запазени при показанията, но е предложено консултативно предупреждение за включване в раздел 3.4 (образец QRD v9.0)/4.4 (образец QRD v8.2).

Разредът Enterobacteriales, по-специално *Salmonella* spp., *Escherichia coli* и *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, повечето *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. и *Pseudomonas* spp., по-специално *Pseudomonas aeruginosa*, както и бета-лактамазо- продуциращи *Staphylococcus* spp. са по-поначално резистентни към бензилпеницилин. Поради това CVMP препоръчва тези патогени да бъдат заличени от всички показания и съответната информация е включена в точката относно фармакодинамиката (точка 4.2 на КХП (образец QRD v9.0)/точка 5.1 на КХП (образец QRD v8.2)).

За групите *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*, по-специално *S. intermedius* и *S. pseudintermedius*, беше съобщено мономодално разпределение с много високи стойности на MIC. Тъй като това предполага резистентност на цялата популация, има голяма вероятност тези прицелни патогени да не могат да бъдат третирани ефективно с бензилпеницилин, поради което CVMP препоръчва те да бъдат заличени и от показанията.

Поради слабата способност на пеницилина да навлиза във вътреклетъчното пространство, не се очаква той да присъства в клетките на бозайниците в съответните концентрации, необходими за да се лекуват инфекции, причинени от *Rickettsia* spp., които са облигатни вътреклетъчни грамотрицателни бактерии. Поради това CVMP препоръчва *Rickettsia* spp. също да бъде заличен от показанията.

По отношение на необлигатните вътреклетъчни бактерии, както и инфекциите на централната нервна система, CVMP препоръчва в точка 3.4/4.4 на КХП да се включи предупреждение: „След абсорбцията бензилпеницилин прониква слабо през биологичните мембрани (напр. кръвно-мозъчна бариера), тъй като е йонизиран и слабо разтворим в липиди. Употребата на този продукт за лечение на менингит или инфекции на ЦНС, причинени от напр. *Streptococcus suis* или *Listeria monocytogenes*, може да бъде неефективна. Освен това бензилпеницилинът прониква слабо в клетките на бозайници и следователно този продукт може да има слаб ефект при лечението на вътреклетъчни патогени, например *Listeria monocytogenes*.“

На последно място, CVMP препоръчва преразглеждане на всички показания, за да бъдат приведени в съответствие с настоящата номенклатура на бактериите, както и заличаване на показанията „катар“ и „преустановен след раждане“ за всички целеви видове, с изключение на коне, тъй като те се срещат само при коне. В допълнение, показанието „преустановен след раждане“ при конете трябва да бъде заменено с „предотвратяване на остър септичен метрит, причинен от задържани фетални мембрани“, за да се отрази настоящата терминология.

### **Дозировка и интервал на третиране**

За различните целеви животински видове съществуват различни одобрени дози, съответно дозови диапазони, на прокаин бензилпеницилин. Дозите варират от минимум приблизително 5 mg/kg тт при говеда и коне, 6 mg/kg тт при свине, 7 mg/kg тт при овце, кучета и котки и 10 mg/kg тт при кози до максимум приблизително 60 mg/kg тт при всички животински видове, за които е предназначен продуктът.

Въпреки че по-голямата част от продуктите, за които се отнася това сезиране, са разрешени за периоди на третиране от 24 часа, има четири ВЛП, разрешени за интервал на третиране от 24 часа или 48 часа. Те са наричани по-долу продукти „с краткотрайно действие“. Освен това има няколко съдържащи прокаин бензилпеницилин продукта с дълготрайно действие, разрешени за употреба при говеда и свине, които изискват повторно приложение след 72 часа, ако животните не са излекувани до този момент. Тези ВЛП са включени в оценката и, където е възможно, са

направени заключения относно дозировката. Освен ако изрично не е посочено друго, изчисленията и обясненията се отнасят за тези продукти без дълготрайно действие.

Като цяло клиничните данни относно ефикасността са ограничени и нито един ПРУ не е предоставил данни от собствено проучване относно обосновката на дозата. Въпреки това няколко ПРУ в отговорите си обсъждат критично одобрените режими на дозиране, а други предоставят фармакокинетични/фармакодинамични модели за целевите животински видове, за които са налични достатъчно данни, т.е. говеда и свине.

За бензилпеницилин като времезависим антибиотик  $T > MIC$  е фармакокинетичният/фармакодинамичният параметър, който най-добре корелира с клиничната ефикасност. В зависимост от целевите бактерии и в съответствие с публикуваната литература (Toutain *et al.*, 2002 г.<sup>8</sup>; Turnidge, 1998<sup>9</sup>; Onufrak *et al.*, 2016<sup>10</sup>; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021<sup>11</sup>) плазмените нива трябва да са над MIC за 50 %—70 % от интервала на дозиране.

Следва да се отбележи обаче, че използването на  $T > MIC$  за 50 %—70 % от интервала на дозиране като единствен критерий не е подходящо за осигуряване на ефикасност за настоящите дози и интервали по отношение на одобрените показания и целевите патогени. От една страна, съществуват недостатъци на самата методология (напр. липсващи концентрации в целевите тъкани, ефект на разделяне) и проблеми с качеството на наличните данни (напр. остарели аналитични методи, липсващи коефициенти на преобразуване). От друга страна, липсват поне част от необходимите данни за няколко дозировки и целеви животински видове. Освен това липсват стойности на MIC за няколко от целевите патогени, включени в списъка с показанията.

Подобни причини също изключват възможността за адаптиране на подхода за моделиране, представен от един ПРУ.

Накратко, тъй като определянето на дозовия диапазон не е било възможно, CVMP е в състояние да определи само минималните дози и максималните интервали на лечение, които биха премахнали онези стратегии за лечение, които е вероятно да се провалят дори и за най-податливите бактерии, за да се намали рискът от неуспех на лечението поради недостатъчни дози. Поради това в прилагания подход е използван праг на плазмена концентрация от 0,06 µg/ml, който е показан за най-чувствителните целеви патогени. Тази стойност, предложена от различни ПРУ и обоснована с позоваване на данни и на литературата, беше счестена за приемлива от CVMP. Тя трябва да бъде покрита с минимален процент от 50 % от дозовия интервал ( $50 \% T > MIC$ ). Въпреки че тези минимални дози и максимални интервали на лечение се определят въз основа на фармакокинетични/фармакодинамични съображения, за тази оценка те са били подложени на кръстосана проверка с всички налични клинични данни, за да се потвърди, че нито една/един от тях не показва ефикасност за доза, по-ниска от предложената минимална доза при някой от видовете, за които е предназначен продуктът, или за период на лечение, по-дълъг от предложените.

Въз основа на фармакокинетичните данни за различните дозировки и интервали на лечение, цитирани по-горе, Комитетът препоръчва следните минимални дози и максимални интервали на лечение за съдържащи прокаин бензилпеницилин продукти с краткотрайно действие за различните видове животни, за които е предназначен ВЛП:

<sup>8</sup> Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. Фармакокинетичният-фармакодинамичен подход към рационален режим на дозиране за антибиотици. RES Vet Sci. 2002 OCT; 73 (2):105—14.

<sup>9</sup> Turnidge JD. Фармакодинамичност на беталактамите. Clin Infect Dis. Юли 1998 г.; 27 (1): 10—22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443.

<sup>10</sup> Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D., Фармакокинетични и фармакодинамични принципи на антиинфекциозното дозиране (Принципи за антиинфекциозно дозиране). Клинична терапия. септември 2016 г.; 38(9):1930—47.

<sup>11</sup> Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R., Минимална инхибираща концентрация на антибиотиците: Методи, тълкуване, клинична значимост. Патогени. 4 февруари 2021 г.;10(2):165.

Целеви животински видове, за които е предназначен продуктът	Минимална доза	Максимален интервал на дозиране
Говеда, овце, кози, свине	10 mg/kg	24 часа
Коне	12 mg/kg	24 часа
	20 mg/kg	48 часа
Кучета, котки	20 mg/kg	24 часа

Комитетът препоръчва също за ВЛП, разрешени за 24-часов интервал на лечение, както и 48-часов интервал на лечение, възможността за удължаване на интервала на лечение до 48 часа да бъде изтрита за видовете, за които е предназначен продуктът, различни от коне. Представените фармакокинетични/фармакодинамични данни, както и клиничните данни предполагат, че интервалът на дозиране от 24 часа, както и от 48 часа, трябва да бъде ефикасен за лечението на коне, при условие че при животни, лекувани на всеки 48 часа, се прилага минимална доза от 20 mg/kg тт.

И накрая, по отношение на лекарствените форми с продължително действие, въз основа на наличните проучвания за ефикасност и фармакокинетични проучвания, няма доказателства, водещи до предположението, че 72-часовият интервал на дозиране във връзка с дозата от 20 mg/kg тт би бил недостатъчен при говеда и прасета. Следователно техните режими на дозиране остават непроменени.

#### **Продължителност на лечението**

Разрешената продължителност на лечението за съдържащите прокаин бензилпеницилин продукти в обхвата на тази процедура по сезиране, варира между 1 ден и неопределена горна граница. Освен това в няколко КХП обявената продължителност на лечението изглежда неубедителна и има и някои ВЛП, за които не е изрично посочена.

Не са предоставени предклинични в подкрепа на продължителността на лечение с прокаин бензилпеницилин, а предоставените клинични данни са много ограничени.

Предполага се, че необходимата продължителност на лечението на дадено заболяване с определено активно вещество не се различава съществено между продуктите с един и същ начин на приложение. Поради това, тъй като показанията на продуктите в обхвата на тази процедура по сезиране, често са сходни, се счита за разумно да се хармонизира продължителността на лечението за всички продукти. Предвид дългия списък с болести и прицелни патогени, за които прокаин бензилпеницилин е разрешен, но също и предвид широките и много неспецифични показания, CVMP счита, че е необходимо да се уточни продължителността на лечението. Времевият период позволява на отговорния ветеринарен лекар да адаптира продължителността на лечението според клиничните нужди и индивидуалното възстановяване във всеки конкретен случай. Освен това той гарантира, че широкият спектър от патогени, за които е лицензиран прокаин бензилпеницилин, може да бъде лекуван адекватно, включително силно чувствителни патогени и леки инфекции, които потенциално изискват по-кратка продължителност на лечението, както и по-малко чувствителни и по-тежки или хронични инфекции, които потенциално изискват по-дълго лечение.

Когато разглежда подходящи долни и горни граници за продължителността на лечението, CVMP взема предвид следните общи принципи. Като се има предвид, че бензилпеницилинът е времезависим антибиотик (т.е. антибактериалната активност корелира с времето, през което концентрацията на „свободния“ (несвързан) антибиотик се поддържа над минималната

инхибираща концентрация ( $f T > MIC$ ) на патогена) с бавен начин на действие, недостатъчната продължителност на лечението може да доведе до неуспех на лечението. Това на свой ред може да увеличи риска от развитие на АМР, първо поради селекционния натиск върху преживелите бактериални популации, които са били изложени на пеницилин, и второ, поради повишената вероятност за повторно лечение с антимикробни средства. От друга страна, ненужно удължената продължителност на лечението може да увеличи риска от нежелани събития, може да доведе до по-голямо навлизане на антимикробни средства в околната среда и може да увеличи риска от развитие на антимикробна резистентност. В допълнение, за да се гарантира безопасността на потребителите, е необходима горна граница на продължителността на лечението.

Въз основа на съображения относно начина на действие на прокаин бензилпеницилин и наличните данни CVMP предложи по-ниска граница от 3 дни, тъй като няма клинични доказателства, че по-кратко лечение с бензилпеницилин е ефективно за всяко показание. Освен това, минималното 3-дневно лечение съответства на предложената от някои ПРУ продължителност от 72 часа.

Освен тази долна граница от 3 дни CVMP счита, че ограничаването до максимална продължителност на лечението от 7 дни представлява най-добрият баланс между необходимостта от лечение на леки, остри инфекции и по-умерени до тежки инфекции до пълно отшумяване, както и намаляване на ефикасността при хронични инфекции.

Важно е да се отбележи, че въпреки че се предлага горна граница от 7 дни, по усмотрение (клинична преценка) на отговорния ветеринарен лекар лечението да бъде прекратено по-рано (например след 3 или 5 дни), ако клиничното състояние на животното позволява това. За да се отговори на опасенията, че продуктите се използват безразборно на място в продължение на 7 дни, на отговорния ветеринарен лекар следва да се даде съвет относно подходящата продължителност на лечението. Поради това CVMP препоръчва да се добави препоръка в раздел 3.9 (образец QRD v9.0)/4.9 (образец QRD v8.2).

По отношение на малкото дългодействащи продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, в обхвата на това сезиране, CVMP предлага продължителност на лечението от 1 до 2 приложения с интервал на лечение от 72 часа. Тази продължителност на лечението съответства на 3—7 дни, предложени за краткодействащите продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, тъй като дългодействащите препарати достигат достатъчни плазмени нива средно за около 72 часа.

### **Въздействие върху карентните срокове**

Продължителността на лечението може да окаже влияние върху карентния срок. Поради това за тези продукти, за които се препоръчва по-висока максимална продължителност на лечение, се счита за необходимо да се преразгледат възможните последствия за карентния срок. За продуктите, за които не се счита за необходимо коригиране на продължителността на лечението, следователно не се счита за необходимо да се преразглеждат карентните срокове и те остават такива, каквито са разрешени.

Наличните проучвания за изчерпване на остатъчните количества са хетерогенни по отношение на общото им качество, прилаганите дози (6—30 mg прокаин бензилпеницилин/kg тт), продължителността на лечението (1—5 последователни дни на 24-часови интервали и два пъти на 72-часов интервал при дългодействащ продукт), дизайна на проучванията и използваните аналитични методи на изследване. Освен това заключенията относно установяването на карентни срокове въз основа на тези данни се различават за идентични продукти, разрешени за употреба в различни държави членки, например поради добавянето на различни интервали на безопасност. Въпреки че понастоящем разрешените карентни срокове са установени въз основа на данни, които може да не отговарят на настоящите регулаторни очаквания, тези карентни срокове не се

поставят под въпрос, тъй като през дългите години, през които тези продукти са били на пазара, не са били идентифицирани признаци за риск за потребителя.

За продуктите, чиято доза е коригирана, при липса на стандартен пакет данни за установяване на безопасни карентни срокове за отделните продукти в обхвата на тази процедура по сезиране, CVMP е трябвало да разгледа други подходи, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Екстраполиране на карентните срокове между различните продукти може да се вземе предвид само ако разликите във формулировките, но също и размерите на частиците и потенциалните разлики в кристализацията, са сравнени и внимателно разгледани, което не е възможно в тази процедура по сезиране.

Разгледани са фармакокинетични/фармакодинамични и физиологично базирани фармакокинетични модели, но CVMP не счита, че наличните подходи за моделиране са подходящи за установяването на нови карентни срокове за тази процедура на сезиране.

Тъй като нито един от описаните по-горе подходи не е счетен за подходящ за установяване на актуализирани карентни срокове, CVMP основа решението си на фармакокинетичните принципи и познанията си за свойствата на субстанцията прокаин бензилпеницилин, подкрепени от съвкупността на наличните данни.

В обобщение, наличните доказателства не сочат към системно натрупване на прокаин бензилпеницилин след многократни инжекции. Въпреки това, поради ограниченията на данните и произтичащата от това несигурност, CVMP счита, че е разумно да се добави интервал на безопасност към разрешените понастоящем карентни срокове, за да се гарантира безопасността на потребителите. Следователно към одобрените карентни срокове на продуктите, чиято максимална продължителност на лечението ще бъде удължена от 3 или 5 до 7 дни, трябва да се добави период на безопасност от 2 дни. В това отношение следва да се отбележи, че одобрените карентни срокове бяха счетени за безопасни за разрешената им дозировка — това се подкрепя и от факта, че на държавите — членки на ЕС не са докладвани сериозни нарушения относно пеницилинови остатъци в храните след употребата на съдържащи прокаин бензилпеницилин ВЛП, както е разрешено. Следователно периодът на безопасност е допълнителна предпазна мярка.

По отношение на млякото CVMP заключава, че наличните данни до 5 дни на лечение показват, че концентрациите на пеницилин в статично състояние в млякото се появяват след втория ден. Следователно не се очакват повишени концентрации на остатъчни количества пеницилин в млякото с продължителност на лечението до 7 дни при същата доза и не е необходимо да се изменят карентните срокове за млякото, за да се гарантира безопасността на потребителите.

### **Въздействие върху безопасността на околната среда**

CVMP актуализира изчисляването на прогнозната концентрация в почвата, за да отрази предложения 7-дневен период на лечение за говеда, свине и овце (копитен гнилец), като използва стойностите по подразбиране и изчисленията на насоките на CVMP за оценка на въздействието върху околната среда за ветеринарни лекарствени продукти в подкрепа на насоките на VICH GL6 и GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – Corr. 1).

При повечето разрешени дози прогнозираните концентрации в околната среда (ПКОС) за говеда, свине и за копитен гнилец при овце превишава границата на действие от 100 µg/kg. Това е концентрацията, при която съгласно Насоките на Международната конференция по ветеринарна хармонизация (VICH GL) се счита, че съществува потенциален риск за околната среда и се задейства експериментална фаза II на оценката на риска за околната среда. Тъй като не е налична оценка на фаза II, не може да се направи заключение относно наличието (или отсъствието) на риск от прокаин бензилпеницилин за околната среда, когато се използва за

лечението на говеда и свине и на копитен гнилец при овцете. Някои продукти в обхвата на това сезиране обаче вече са одобрени с продължителност на лечението от 7 дни или повече. По този начин увеличаването на продължителността на лечението с останалите продукти на 7 дни би довело до същите потенциални рискове за околната среда на полево равнище, които понастоящем съществуват след употреба при говеда, свине или овце (само за копитен гнилец) от употребата на вече разрешените продукти с продължителност на лечението от 7 дни.

CVMP отбеляза, че съществуващите продукти с продължителност на лечението 7 дни и повече първоначално са били разрешени преди да бъде въведено изискване за оценка на риска за околната среда в съответствие с VICH GL, и е малко вероятно да е направена оценка на потенциалния риск за околната среда след употребата на тези продукти. Въпреки това оценката на риска за околната среда от разрешените продукти не попада в обхвата на тази процедура по сезиране и не са установени конкретни доказателства за риск за околната среда от съществуващите продукти, които вече са разрешени с продължителност на лечението от 7 дни.

За коне, кози и повечето показания за овце също не е необходима допълнителна оценка на риска, независимо от продължителността на лечението, поради предположението, че се лекуват само отделни животни и следователно експозицията на околната среда е ограничена.

За котки и кучета оценка на риска за околната среда също не се счита за необходима.

### **Въздействие върху безопасността на прицелните животни**

ПРУ предоставят сравнително голям набор от данни за безопасността на прицелните животински видове и местната поносимост, включващи изпитвания за безопасност на прицелните животински видове и комбинирани проучвания, в които се изследва фармакокинетиката и/или остатъците и местната поносимост за всички прицелни животински видове, с изключение на кози.

Освен че предоставят собствени данни, повечето ПРУ се позовават и на публикуваната литература и предоставиха подробно резюме, в което се разглеждат потенциалните опасения във връзка с безопасността на прицелните животински видове. Накратко, въпреки липсата на проучвания за репродуктивна токсичност, добре документирано е, че прокаин бензилпеницилинът не е нито ембриотоксичен, нито мутагенен или канцерогенен. Освен това, според публикуваната литература, освен локалните реакции на мястото на инжектиране, всички други неблагоприятни реакции са много редки, малкото известни ефекти принадлежат предимно към комплекса на свръхчувствителност, включително всякакъв вид алергични реакции, например респираторен дистрес, оток или уртикария.

Като цяло, въз основа на предоставените проучвания, CVMP заключава, че системните нежелани реакции са много редки и че прокаин бензилпеницилин има широка граница на безопасност. Въпреки локалните реакции на мястото на инжектиране при различните прицелни животински видове, те са предимно леки и преходни.

По отношение на въздействието на предложените изменения върху безопасността на прицелните животински видове, може да се заключи следното:

Предложените изменения и заличаването на показания или прицелни патогени няма да засегнат безопасността на целевите животни.

Прилагането на минимална доза от 10, 12 или 20 mg/kg тт при различните прицелни животински видове не поражда опасения за тяхната безопасност.

Наличните проучвания за безопасност на прицелните видове животни обхващат единични инжекции до 40 mg/kg и многократно прилагане на 30 mg/kg при говеда, многократно прилагане на 30 mg/kg тт за период от 5 дни при овце и 60 mg/kg за период от 5 дни при свине, кучета и

котки без или без значителни неблагоприятни ефекти. При коне проучванията на безопасността при прицелните видове животни обхващат повтарящи се приложения с доза до 60 mg/kg в продължение на 5 дни, като за тази доза се съобщават само леки и преходни нежелани лекарствени реакции.

Наличните данни за безопасност покриват 24-часови интервали на лечение за съдържащите прокаин бензилпеницилин краткодействащи ВЛП при всички целеви животински видове, и 72-часови интервали на лечение за съдържащите прокаин бензилпеницилин дългодействащи препарати при говеда и свине.

Счита се, че прилагането на лечение с продължителност 3–7 дни не поражда опасения относно безопасността на прицелните видове животни. От една страна е много малко вероятно приложението на ВЛП в продължение на 7 дни да предизвика тежки неблагоприятни реакции, тъй като в проучвания с прилагането на двукратна доза в рамките на 5 дни не са съобщени нежелани лекарствени реакции. От друга страна, някои съдържащи прокаин бензилпеницилин ВЛП са разрешени за лечение с продължителност 7 дни и повече в продължение на много десетилетия, без докладите за фармакологична бдителност да разкриват значителни несъразмерни рискове.

Нито продължителността на лечението, нито дозировката изглежда влияят върху безопасността на мястото на инжектиране, тъй като тези локални реакции могат да се появят още след първата инжекция и не са свързани с приложената доза. Това е доказано в две проучвания при говеда с ограничение в инжекционния обем на мястото на инжектиране до 20 ml и където локални реакции настъпват при животни, лекувани с 20 mg/kg, които в повечето случаи получават 1 или 2 инжекции, както и при животни, лекувани с 40 mg/kg, които в повечето случаи получават 3 или 4 инжекции.

Въпреки това, за да се отчетат системните токсични ефекти при млади прасенца, които са преходни, но могат да се считат за потенциално смъртоносни, особено при по-високи дози, CVMP препоръчва съответното предупреждение да бъде включено в раздел 3.6 (образец QRD v9.0)/4.6 (образец QRD v8.2) и в съответния раздел на листовката с упътвания в опаковката.

### **Влияние върху риска от развитие на антимикробна резистентност**

Въвеждането на предупреждения относно чувствителността на прицелните патогени в информацията за продукта и заличаването на резистентните прицелни патогени съгласно отправените по-горе препоръки ще имат положително въздействие върху риска от развитие на АМР. Насочването на вниманието в информацията за продукта към специфични патогени с вече несигурна чувствителност, за които употребата на прокаин бензилпеницилин може да доведе до липса на клинична ефикасност, ще подпомогне ветеринарните лекари при вземането на решения за лечение съгласно принципите на разумната употреба.

Прилагането на по-ниска пределна доза въз основа на подхода, обяснен подробно в главата относно дозировката и интервала на лечение, допринася за намаляването на риска от развитие на АМР. Премахването на дози под индивидуалните прагове, за които няма доказана ефикасност, дори за най-чувствителните прицелни патогени при различните целеви видове, би представлявало значително подобрение по отношение на риска от АМР.

Освен това заличаването на 48-часовите интервали на лечение за целевите видове, различни от коне, е допълнително подобрение за намаляване на риска от АМР. Чрез осигуряване на подходящи интервали на дозиране е по-вероятно достигането на съответните тъканни концентрации над MIC за достатъчно дълъг период от време.

Счита се, че рискът от развитие на резистентност се намалява чрез прилагане на продължителност на лечението от 3–7 дни. Първо, рискът от развитие на АМР след неуспешно

лечение поради недостатъчната му продължителност ще бъде сведен до минимум. Също така ще бъде предотвратено продължително лечение над 7 дни, което увеличава навлизането на антимикробни средства в околната среда, напр. отпадъчните води, което насърчава развитието на резистентност. Освен това продължителното лечение, изисквано поради намалената чувствителност на лекуваните патогени, благоприятства развитието на АМР, така че продължителността на лечението трябва винаги да бъде ограничена до необходимия минимум.

### **Съотношение полза/риск**

#### **Пряка терапевтична полза**

Бензилпеницилин е тесноспектърен антибиотик от първа линия, който принадлежи към категория D на АМЕГ. Той е най-активен срещу грам-положителни бактерии и има ограничена активност срещу грам-отрицателни бактерии. ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, които попадат в обхвата на настоящото сезиране, се използват от десетилетия при говеда, коне, овце, кози, свине, кучета и котки за ефективно лечение на широк спектър от инфекции, причинени от бактерии, възприемчиви към бензилпеницилин и засягащи различни системи от органи.

#### **Допълнителни ползи**

ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, се понасят добре, като в повечето случаи причиняват само леки локални реакции на мястото на инжектиране и не предизвикват сериозни системни нежелани събития при целевите животни.

Антимикробната резистентност към бензилпеницилин е добре описана. Въпреки това няколко прицелни патогени, по-специално грам-положителните бактерии, остават чувствителни на бензилпеницилин.

#### **Оценка на риска**

Качеството и безопасността на потребителите не попадат в обхвата на тази процедура по сезиране и поради това не са специално оценени.

За някои продукти в обхвата на тази процедура по сезиране е установен риск, който показва неподходящ режим на дозиране, т.е. твърде ниски дози, твърде кратки и твърде дълги периоди на лечение, както и твърде дълги интервали на лечение, свързани с показанията за съответните продукти.

Рискът от неподходящ режим на дозиране е свързан с повишен риск от развитие на антимикробна резистентност. По отношение на последните са признати специфични прицелни патогени, показващи придобита резистентност, ниска чувствителност или дори присъща резистентност.

Освен това са идентифицирани показания, които не съответстват на съвременните научни познания.

Не са установени други рискове за здравето на целевите животни, освен системни токсични ефекти при младите прасенца.

Установен е потенциален риск за безопасността на потребителите по отношение на карентните срокове за продуктите, за които продължителността на лечението е удължена до 7 дни.

За продукти, използвани при котки, кучета, коне, кози и повечето показания за овце, експозицията на околната среда е ниска и следователно не се очаква риск за околната среда.



Поради по-високата експозиция теоретично може да съществува потенциален риск за околната среда за продукти, използвани при говеда, свине и копитен гнилец при овце.

### **Управление на риска или мерки за намаляването му**

Рисковете, свързани с ефикасността и развитието на антимикробна резистентност, ще бъдат намалени чрез коригиране на минималната пределна доза на 10 mg/kg тт при говеда, овце, кози и свине, 12 mg/kg тт при коне и 20 mg/kg тт при кучета и котки, и чрез заличаване на 48-часовите интервали на дозиране при всички животински видове, за които е предназначен продуктът, с изключение на коне, и на коне, ако дозите са под 20 mg/kg тт, както и чрез хармонизиране на продължителността на лечението на 3 до 7 дни за всички продукти.

Допълнителни мерки за управление на риска са заличаването на някои показания и няколко прицелни патогена, както и включването на предупреждения в информацията за продукта, за да се посочи резистентността или намалената чувствителност на конкретни прицелни патогени.

Показанията и прицелните патогени, които не са в съответствие със съвременните научни познания или настоящата номенклатура, трябва да бъдат съответно преформулирани или заличени.

Рискът, свързан с безопасността при младите прасенца, ще бъде намален чрез включване на предупреждение в информацията за продукта.

Рискът за потребителя, когато максималната продължителност на лечението е хармонизирана на 7 дни, ще бъде овладян чрез добавяне на втори карентен срок за ядивните тъкани. Първият карентен срок представлява вече установения срок за първоначално одобрената продължителност на лечение, докато вторият е приложим за удължаване на продължителността на лечение от 3 или 5 дни на 7 дни и се характеризира с допълнителен период на безопасност от 2 дни. Освен това CVMP решава, че не е необходимо да се изменят карентните срокове за млякото, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Тъй като рискът за околната среда не е оценен в рамките на това сезиране, поради това, че някои продукти вече се предлагат на пазара с продължителност на лечението от 7 дни или повече без доказан риск за безопасността, няма да бъдат включени допълнителни мерки за намаляване на риска с цел опазване на околната среда. Всички мерки за намаляване на риска по отношение на съществуващите продукти ще продължат да се прилагат.

### **Оценка на общото съотношение полза/риск**

Инжектираните продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, се считат за ефективни лекарствени продукти срещу различни комплекси от заболявания, причинени от възприемчиви бактерии във видовете, за които е предназначен продуктът — говеда, овце, кози, коне, свине, кучета и котки. Бензилпеницилин е антибиотик от категория D на AMEG, който трябва да се използва като първа линия на лечение, когато това е възможно.

Както при всеки друг антибиотик, бензилпеницилинът трябва да се използва разумно и само когато е необходим от медицинска гледна точка. Освен това всяка ненужна употреба, прекалено дългите периоди на лечение и прилагането на недостатъчни дози трябва да се избягват, както е посочено от AMEG.

Оценката на дозата, дозовия интервал и продължителността на лечението показва, че за някои продукти в обхвата на това сезиране, дозите са твърде ниски, продължителността на лечението е твърде кратка/твърде дълга, а интервалите на лечение – твърде дълги. Следователно режимът на дозиране на тези продукти трябва да се коригира, за да се гарантира ефективна употреба за предложените показания, като същевременно се сведе до минимум рискът от развитие на

антимикробна резистентност. Освен това указанията за ВЛП се нуждаят от преразглеждане, особено по отношение на настоящата чувствителност на прицелните патогени.

Продължителността на лечението е допълнително оценена по отношение на рисковете за безопасността на целевите животни, околната среда и безопасността на потребителите, свързани с карентните срокове. Съотношението полза/риск остава непроменено по отношение на безопасността на целевите животни и околната среда. По отношение на карентните срокове се счита, че предложените допълнителни карентни срокове за ядливи тъкани, както и поддържането на понастоящем разрешените карентни срокове за мляко, гарантират безопасността на потребителите.

### **Заклучение относно съотношението полза/риск**

След като разгледа основанията за сезиране и данните, предоставени от ПРУ, CVMP заключи, че за продукти в обхвата на процедурата по сезиране общото съотношение полза/риск остава положително, при условие че се изпълнят препоръчаните промени, посочени в информацията за продукта (вж. Приложение III).

### **Основания за изменение на информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, етикетиране и листовка с упътвания в опаковката)**

Като има предвид, че:

- CVMP разгледа процедурата по сезиране по член 82 от Регламент (ЕС) 2019/6 за ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, като единична активна субстанция под формата на суспензии за интрамускулно и подкожно приложение.
- CVMP преразгледа наличните данни в подкрепа на показанията, дозировката (включително дозовия интервал), продължителността на лечението, изчерпването на остатъчните количества, риска за околната среда, безопасността за прицелните животни и риска от антимикробна резистентност за общественото здраве.
- CVMP отбелязва, че ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин, са разрешени от десетилетия съгласно предишни регулаторни и научни рамки.
- CVMP счита, че прокаин бензилпеницилин е антимикробен агент с ограничена активност и широк спектър на безопасност, който все още е принципно ефективен срещу редица често срещани заболявания при животни, отглеждани за производство на храни. CVMP счита, че е важно на практикуващите ветеринарни лекари да се осигурят необходимите инструменти за правилно използване на прокаин бензилпеницилин като антимикробно средство от първа линия, в съответствие с препоръките на AMEG, насоките и националните политики.
- С оглед на горепосочените съображения и въз основа на наличните данни CVMP заключи, че показанията и схемите на дозиране (дозировка и продължителност на лечението) на съответните ветеринарни лекарствени продукти трябва да бъдат преразгледани.
- За продукти, чийто режим на дозиране е изменен, CVMP заключи, че карентните срокове за месо и карангия от лекувани животни също трябва да бъдат преразгледани, като се добави интервал на безопасност от 2 дни, за да се гарантира безопасността на потребителите. CVMP счита, че карентните срокове за мляко вече предоставят достатъчна гаранция за безопасността на потребителите и не е необходимо да се изменят.
- CVMP също така счита, че е от полза в информацията за продукта да се включи допълнителна информация относно начина на действие на прокаин бензилпеницилин и настоящата

чувствителност на прицелните патогени в подкрепа на ефикасната употреба на съответните продукти за специфични показания.

### **Становище на CVMP**

В резултат на това CVMP счита, че съотношението полза/риск за ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин като единична активна субстанция, под формата на инжекционна суспензия за интрамускулно и подкожно приложение, остава благоприятно при спазване на измененията в информацията за продукта, описани в приложение III.

Поради това CVMP препоръча изменение на условията на разрешителните за употреба за ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи прокаин бензилпеницилин като единична активна субстанция, представена като инжекционна суспензия.

### **Приложение III**

#### **Изменения в съответните точки от информацията за продукта**

*Забележка:*

Тези промени в съответните точки на информацията за продукта са резултат от процедурата по сезиране.

## Изменения в съответните точки от информацията за продукта

Съществуващата информация за продукта се изменя (добавяне, замяна или заличаване на текста, според случая), за да се отрази съгласуваната формулировка, както е предвидено по-долу, само за интрамускулните и подкожните пътища на приложение.

### А. Кратка характеристика на продукта

**3.2 Показания за употреба за всеки вид животни, за който е предназначен продуктът (образец QRD v9.0)/4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни (образец QRD v8.2)**

*Да се заличат, когато е приложимо, следните патогени:*

Всички видове, принадлежащи към разред Enterobacterales, по-специално *Salmonella* spp., *Escherichia coli* и *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., по-специално *Pseudomonas aeruginosa*

*Rickettsia* spp.

Видове, принадлежащи към групата на *Staphylococcus intermedius*, и по-специално *S. intermedius* и *S. pseudintermedius*

*Staphylococcus* spp., произвеждащи бета-лактамас.

*Да се заличи, когато е приложимо:*

- Всяко показание за салмонелоза.

- „Катар“ при всички целеви животински видове, с изключение на коне.

- „Преустановен след раждане“ за всички целеви животински видове, с изключение на коне.

*Да се замени, когато е приложимо:*

- „*Staphylococcus aureus* (резистентен на пеницилин G) „от „*Staphylococcus aureus*“.

- „Преустановен след раждане“ с „Предотвратяване на остър септичен метрит, причинен от задържаните фетални мембрани“ при коне.

*Да се коригира, когато е приложимо, следната номенклатура:*

„*Glaesserella parasuis* „ вместо „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica* „ вместо „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ вместо „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

**3.4 Специални предупреждения (образец QRD v9.0) /4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП (образец QRD v8.2)**

*Към всички ветеринарни лекарствени продукти да се добави следният съвет:*

След абсорбция бензилпеницилинът слабо прониква в биологичните мембрани (напр. кръвно-мозъчна бариера), тъй като е йонизиран и слабо разтворим в липидите. Употребата на продукта за лечение на менингит или на инфекции на ЦНС, причинени от напр. *Streptococcus suis* или *Listeria monocytogenes*, може да бъде неефикасна. Освен това бензилпеницилинът прониква слабо в клетките на бозайници и следователно този продукт може да има слаб ефект при лечението на вътреклетъчни патогени, например , *Listeria monocytogenes*.

*Да се добави следната формулировка, когато е приложимо, като се вземат предвид прицелните патогени, разрешени при целевите видове, в рамките на индивидуалните разрешения за търговия:*

За следните бактерии са докладвани повишени стойности на MIC или двумодални профили на разпределение, предполагащи придобита резистентност:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., причиняващи мастит-метрит-агалактия/синдром на следродилна дисгалактия (ММА/PPDS), *Streptococcus* spp. и *S. suis* при прасета;
- *Fusobacterium necrophorum*, причиняващ метрит и *Mannheimia haemolytica* (само в някои държави членки), както и *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* и *Trueperella pyogenes* при говеда;
- *S. aureus*, коагулаза отрицателни *Staphylococci* и *Enterococcus* spp. при кучета;
- *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus felis* при котки.

Употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да доведе до липса на клинична ефикасност при лечението на инфекции, причинени от тези бактерии.

### **3.6 Неблагоприятни реакции** (образец QRD v9.0) / **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)** (образец QRD v8.2)

*Да се добави следната формулировка към всички ветеринарни лекарствени продукти, разрешени за употреба при прасенца:*

При млади прасенца са наблюдавани системни токсични ефекти, които са преходни, но могат да бъдат потенциално смъртоносни, особено при по-високи дози.

### **3.9 Начин на приложение и дозировка** (образец QRD v9.0) / **4.9 Доза и начин на приложение** (образец QRD v8.2)

*Във всички ветеринарни лекарствени продукти настоящата препоръка за продължителност на лечението да се замени със следното твърдение:*

Продължителността на лечението е от 3 до 7 дни.

*Към всички ветеринарни лекарствени продукти да се добави следният съвет:*

Трябва да се избере подходяща продължителност на лечението въз основа на клиничните нужди и индивидуалното възстановяване на лекуваното животно. Следва да се обърне внимание на достъпността на прицелната тъкан и на характеристиките на прицелния патоген.

*Да се заличи, когато е приложимо, на всяко позоваване на 48-часов интервал на лечение:*

- при други животински видове, за които е предназначен продуктът, освен коне;
- при коне, ако дозите са под 20 mg/kg тт.

*Когато са разрешени по-ниски дози, да се замени долната граница на дозата с:*

10 mg/kg тт при говеда, овце, кози и свине;

12 mg/kg тт при коне;

20 mg/kg тт при кучета и котки.

*Специфичните препоръки за дозиране, по-високи от изброените по-горе, и дозовите диапазони трябва да се поддържат.*

**3.12 Карентни срокове** (образец QRD v9.0) / **4.11 Карентен срок / карентни срокове** (образец QRD v8.2)

*Карентните срокове за месо и вътрешни органи трябва да се изменят, както следва:*

**[Видове]**

Месо и вътрешни органи: x дни<sup>[1]</sup> за продължителност на лечението <3 дни> <3—5 дни><sup>[2]</sup>  
у дни<sup>[3]</sup> за продължителност на лечението <4—7 дни> <6—7 дни><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни

<sup>[2]</sup> първоначално одобрена продължителност на лечението

<sup>[3]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни + период на безопасност от 2 дни.

<sup>[4]</sup> удължава продължителността на лечението от 3 или 5 дни на 7 дни;

[текст]: Информация, която трябва да бъде попълнена

<Текст>: Варианти, които трябва да бъдат избрани по подходящ начин

**4.2 Фармакодинамика** (образец QRD v9.0) / **5.1 Фармакодинамични свойства** (образец QRD v8.2)

*Към всички ветеринарни лекарствени продукти следва да се добави следната формулировка:*

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, повечето *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. и *Pseudomonas* spp., както и произвеждащите бета-лактамази *Staphylococcus* spp. са резистентни.

*Ненужното се заличава.*

Всички прицелни бактерии, които присъстват в този раздел, но не са посочени в показанието.

*Да се заличат, когато е приложимо, следните патогени:*

Всички видове, принадлежащи към разред Enterobacterales, по-специално *Salmonella* spp., *Escherichia coli* и *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., по-специално *Pseudomonas aeruginosa*

*Rickettsia* spp.

Видове, принадлежащи към групата на *Staphylococcus intermedius*, и по-специално *S. intermedius* и *S. Pseudintermedius*

*Staphylococcus* spp., произвеждащи бета-лактамас.

*Да се замени, когато е приложимо:*

„*Staphylococcus aureus* (резистентен на пеницилин G)“ със „*Staphylococcus aureus*“.

*Да се коригира, когато е приложимо, следната номенклатура:*

„*Glaesserella parasuis* „ вместо „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica* „ вместо „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ вместо „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

## **В. Етикетиране**

### **Външна опаковка**

<b>7. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ</b> (образец QRD v9.0) / <b>8. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ</b> (образец QRD v8.2)
---

*Карентните срокове за месо и вътрешни органи трябва да се изменят, както следва:*

**[Видове]**

Месо и вътрешни органи: х дни<sup>[1]</sup> за продължителност на лечението <3 дни> <3—5 дни><sup>[2]</sup>  
у дни<sup>[3]</sup> за продължителност на лечението <4—7 дни> <6—7 дни><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни

<sup>[2]</sup> първоначално одобрена продължителност на лечението

<sup>[3]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни + период на безопасност от 2 дни.

<sup>[4]</sup> удължава продължителността на лечението от 3 или 5 дни на 7 дни;

[текст]: Информация, която трябва да бъде попълнена

<текст>: Варианти, които трябва да бъдат избрани по подходящ начин

### **Първична опаковка**

<b>5. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ</b> (образец QRD v9.0) / <b>5. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ</b> (образец QRD v8.2)
---

*Карентните срокове за месо и вътрешни органи трябва да се изменят, както следва:*

**[Видове]**

Месо и вътрешни органи: х дни<sup>[1]</sup> за продължителност на лечението <3 дни> <3—5 дни><sup>[2]</sup>  
у дни<sup>[3]</sup> за продължителност на лечението <4—7 дни> <6—7 дни><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни

<sup>[2]</sup> първоначално одобрена продължителност на лечението

<sup>[3]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни + период на безопасност от 2 дни.

<sup>[4]</sup> удължава продължителността на лечението от 3 или 5 дни на 7 дни;

[текст]: Информация, която трябва да бъде попълнена

<текст>: Варианти, които трябва да бъдат избрани по подходящ начин

## **С. Листовка**

### **4. Показания за употреба** (образец QRD v9.0) /**4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ** (образец QRD v8.2)

*Да се заличат, когато е приложимо, следните патогени:*

Всички видове, принадлежащи към разред Enterobacterales, по-специално *Salmonella* spp.,  
*Escherichia coli* и *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., по-специално *Pseudomonas aeruginosa*



*Rickettsia* spp.

Видове, принадлежащи към групата на *Staphylococcus intermedius*, и по-специално *S. intermedius* и *S. pseudintermedius*

*Staphylococcus* spp., произвеждащи бета-лактамас.

**Да се заличи, когато е приложимо:**

- всяко показание за салмонелоза.

- „Катар“ във всички животински видове, за които е предназначен продуктът, с изключение на коне.

- „Преустановен след раждане“ за всички животински видове, за които е предназначен продуктът, с изключение на коне.

**Да се замени, когато е приложимо:**

- „*Staphylococcus aureus* (резистентен на пеницилин G) „от „*Staphylococcus aureus*“.

- „Преустановен след раждане“ с „Предотвратяване на остър септичен метрит, причинен от задържаните фетални мембрани“ при коне.

**Да се коригира, когато е приложимо, следната номенклатура:**

„*Glaesserella parasuis* „ вместо „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica* „ вместо „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ вместо „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

## **6. Специални предупреждения (образец QRD v9.0) / 12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ (образец QRD v8.2)**

Специални предупреждения: (Образец QRD v9.0) / Специални предупреждения за всеки от видовете, за които е предназначен продуктът: (Образец QRD v8.2)

**Към всички ветеринарни лекарствени продукти да се добави следният съвет:**

След абсорбция бензилпеницилинът прониква слабо през биологичните мембрани (напр. кръвно-мозъчна бариера), тъй като е йонизиран и слабо разтворим в липидите. Употребата на продукта за лечение на менингит или на инфекции на ЦНС, причинени от напр. *Streptococcus suis* или *Listeria monocytogenes*, може да бъде неефикасна. Освен това бензилпеницилинът прониква слабо в клетките на бозайници, поради което този продукт може да има слаб ефект при лечението на вътреклетъчни патогени, например *Listeria monocytogenes*.

**Да се добави следната формулировка, когато е приложимо, като се вземат предвид прицелните патогени, разрешени при видовете, за които е предназначен продуктът, в рамките на индивидуалните разрешения за търговия:**

За следните бактерии са докладвани повишени стойности на MIC или двумодални профили на разпределение, предполагащи придобита резистентност:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., причиняващи мастит-метрит-агалактия/синдром на следродилна дисгалактия (ММА/PPDS), *Streptococcus* spp. и *S. suis* при прасета;

- *Fusobacterium necrophorum*, причиняващ метрит и *Mannheimia haemolytica* (само в някои държави членки), както и *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* и *Trueperella pyogenes* при говеда;

- *S. aureus*, коагулаза отрицателни *Staphylococci* и *Enterococcus* spp. при кучета;

- *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus felis* при котки.

Употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да доведе до липса на клинична ефикасност при лечението на инфекции, причинени от тези бактерии.

**7. Неблагоприятни реакции** (образец QRD v9.0) /**6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ**(образец QRD v8.2)

*Да се добави следната формулировка към всички ветеринарни лекарствени продукти, разрешени за употреба при прасенца:*

При млади прасенца са наблюдавани системни токсични ефекти, които са преходни, но могат да бъдат считани за потенциално летални, особено при по-високи дози.

**8. Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение** (образец QRD v9.0) /**8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ** (QRD образец v8.2)

*Във всички ветеринарни лекарствени продукти настоящата препоръка за продължителност на лечението да се замени със следното твърдение:*

Продължителността на лечението е от 3 до 7 дни.

*Към всички ветеринарни лекарствени продукти да се добави следният съвет:*

Трябва да се избере подходяща продължителност на лечението въз основа на клиничните нужди и индивидуалното възстановяване на третираното животно. Следва да се обърне внимание на достъпността на прицелната тъкан и на характеристиките на прицелния патоген.

*Да се заличи, където е приложимо, всяко позоваване на 48-часов интервал на лечение:*

- при други животински видове, за които е предназначен продуктът, освен коне;
- при коне, ако дозите са под 20 mg/kg/тт.

*Когато са разрешени по-ниски дози, да се замени долната граница на дозата с:*

10 mg/kg тт при говеда, овце, кози и свине;

12 mg/kg тт при коне;

20 mg/kg тт при кучета и котки.

*Специфичните препоръки за дозиране, по-високи от изброените по-горе, и диапазоните на дозите трябва да се поддържат.*

**10. Карентни срокове** (образец на QRD v9.0) /**10. КАРЕНТЕН СРОК /КАРЕНТНИ СРОКОВЕ** (образец QRD v8.2)

*Карентните срокове за месо и вътрешни органи трябва да се изменят, както следва:*

[Видове]

Месо и вътрешни органи: x дни<sup>[1]</sup> за продължителност на лечението <3 дни> <3—5 дни><sup>[2]</sup>  
y дни<sup>[3]</sup> за продължителност на лечението <4—7 дни> <6—7 дни><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни

<sup>[2]</sup> първоначално одобрена продължителност на лечението

<sup>[3]</sup> първоначално одобрен карентен срок в дни + период на безопасност от 2 дни.

<sup>[4]</sup> удължава продължителността на лечението от 3 или 5 дни на 7 дни;

*[текст]: Информация, която трябва да бъде попълнена*

*<Текст>: Варианти, които трябва да бъдат избрани по подходящ начин*