

**Příloha I**  
**Seznam veterinárních léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Rakousko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Rakousko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Rakousko	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Belgie	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Belgie	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Belgie	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Belgie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Belgie	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Bulharsko	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Bulharsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Bulharsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Bulharsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Bulharsko	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, telata, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Chorvatsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Kypr	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata (dospělá)	intramuskulární podání
Česká republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Česká republika	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata, psi	intramuskulární, subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Česká republika	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata (dospělá)	intramuskulární podání
Česká republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Dánsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Dánsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Dánsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Estonsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Estonsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání
Finsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Finsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Finsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Finsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Finsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání
Francie	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Francie	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Francie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Francie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně	intramuskulární , intramamární podání
Německo	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata, psi	intramuskulární podání
Německo	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Německo	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Německo	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární podání
Německo	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Německo	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Německo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Německo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Řecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Řecko	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Řecko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Řecko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Maďarsko	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Maďarsko	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.	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Maďarsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Maďarsko	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.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Maďarsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Irsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Irsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Irsko	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Irsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Irsko	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Irsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Itálie	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Itálie	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	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Itálie	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Itálie	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Itálie	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Itálie	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Itálie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Itálie	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární podání
Lotyšsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání
Lotyšsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Lotyšsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Lotyšsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Litva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiauléms ir arkliams	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Litva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, avims ir kiauléms	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání
Lucembursko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Lucembursko	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Lucembursko	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Lucembursko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Lucembursko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata (dospělá)	intramuskulární podání
Norsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní, intraperitoneáln í, intrasynoviální, intrauterinní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Norsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Norsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Norsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Polsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Polsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Polsko	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizzkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Polsko	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Polsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	prasata	intramuskulární podání
Polsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Polsko	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Polsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Polsko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy	intramuskulární , subkutánní podání
Portugalsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Portugalsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Portugalsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Portugalsko	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Portugalsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Rumunsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	prokain- benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Rumunsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Rumunsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Rumunsko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Slovenská republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Slovenská republika	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata (dospělá)	intramuskulární podání
Slovinsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Slovinsko	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	prokain-benzylpenicilin	297,7 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Španělsko	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Španělsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Španělsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Španělsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně neurčené k produkci potravin, ovce, prasata	intramuskulární podání
Španělsko	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	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Španělsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Švédsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, kozy, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání



<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Švédsko	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání
Švédsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Švédsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Švédsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain-benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární, subkutánní podání
Nizozemsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Nizozemsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	psi, kočky	intramuskulární podání
Nizozemsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	psi, kočky	intramuskulární podání
Nizozemsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární podání
Nizozemsko	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	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	psi, kočky	intramuskulární podání
Nizozemsko	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	prokain-benzylpenicilin	300,000 IU/ml	injekční suspenze	prasata, selata, psi, kočky	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Nizozemsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet 300 mg/ml suspensie voor injectie bij runderen en varkens	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata (> 25 kg)	intramuskulární podání
Nizozemsko	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Nizozemsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Spojené království (Severní Irsko)	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Spojené království (Severní Irsko)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, ovce, prasata, psi, kočky	intramuskulární , subkutánní podání
Spojené království (Severní Irsko)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Spojené království (Severní Irsko)	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, koně, prasata	intramuskulární podání
Spojené království (Severní Irsko)	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární podání
Spojené království (Severní Irsko)	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	prokain- benzylpenicilin	300 mg/ml	injekční suspenze	skot, ovce, prasata	intramuskulární podání
Spojené království (Severní Irsko)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	prokain- benzylpenicilin	30% w/v	injekční suspenze	skot, prasata	intramuskulární , subkutánní podání

**Příloha II**  
**Vědecké závěry a zdůvodnění změn v informacích o přípravku**

# Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekční suspenze (viz příloha I)

## Úvod

Prokain benzylpenicilin je sůl benzylpenicilinu, která patří do skupiny přírodních, úzkospektrálních penicilinů (peniciliny citlivé na beta-laktamázu; AMEG kategorie D). Veterinární léčivé přípravky obsahující prokain-benzylpenicilin se u skotu, koní, ovcí, koz, prasat, psů a koček široce používají již po desetiletí k léčbě různých infekcí způsobených bakteriemi citlivými na benzylpenicilin a postihujících např. močový, respirační nebo reprodukční systém.

Beta-laktamová antibiotika, jako je penicilin, brání aktivnímu růstu buněčné stěny bakterií tím, že narušují konečné stadium syntézy peptidoglykanů. Peniciliny mají baktericidní účinek, lýzu však způsobují pouze u rostoucích bakterií. U grampozitivních bakterií  $\beta$ -laktamy nejenže zabraňují konečnému zesíťování peptidoglykanu, ale rovněž stimuluji uvolňování kyseliny lipoteichonové, což způsobuje suicidální reakci degradací peptidoglykanu prostřednictvím autolysinů.

Během nedávných decentralizovaných postupů předložených v souladu s čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/EC bylo zjištěno, že délka léčby veterinárními léčivými přípravky obsahujícími prokain-benzylpenicilin je v rámci EU neharmonizovaná.

Německo uvedlo, že u několika veterinárních léčivých přípravků registrovaných v EU, které obsahují prokain-benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekční suspenze, se doporučuje délka léčby 1 až 3 dny nebo 3 až 5 dnů s jednou injekcí jednou za 24 hodin. Přípravky obsahující prokain-benzylpenicilin schválené v Německu „čistě“ vnitrostátními postupy většinou vyžadují dobu trvání léčby nejméně 3 dny (injekce jednou za 24 hodin) bez horní hranice. U několika přípravků se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu dvou dnů od výskytu klinických příznaků. Tuto heterogenitu dále zdůrazňují případy veterinárních léčivých přípravků, které jsou registrovány pro maximální dobu trvání léčby 3, 4 nebo 5 dnů, zatímco jiné veterinární léčivé přípravky vyžadují minimální dobu trvání léčby 3 nebo 4 dny.

Na základě dostupných údajů již nemusí být doba trvání léčby 1 až 3 dny pro účinnou léčbu všech požadovaných indikací dostačující. Obavu, že by délka léčby kratší než 3 dny mohla být nedostatečná, posiluje také publikovaná literatura (např. Smith *et al.*, 1998<sup>1</sup>; Scott *et al.*, 2013<sup>2</sup>; Ordell *et al.*, 2016<sup>3</sup>), podle níž představují 3 dny minimální nezbytnou délku léčby, přičemž ovšem může být zapotřebí doba delší. To je dále podpořeno skutečností, že benzylpenicilin je antimikrobiální látka závislá na čase, tj. že hlavním faktorem pro farmakokinetickou/farmakodynamickou (FK/FD) analýzu je  $\% T > MIC$  (frakce času nad minimální inhibiční koncentrací [MIC], doba, po kterou koncentrace překračuje MIC cílových bakterií).

V několika publikacích se dále zdůrazňuje, že u prokain benzylpenicilinu může být nutná doba léčby 5 dnů nebo déle, např. k léčbě infekcí způsobených bakteriemi *Leptospira* spp. (Ross a Rentko, 2000<sup>4</sup>),

<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.* červen 1998;81(6):1555-62.

<sup>2</sup> Scott P.R. Clinical presentation, auscultation recordings, ultrasonographic findings and treatment response of 12 adult cattle with chronic suppurative pneumonia: case study. *Ir Vet J.* 66(1): 5, 2013.

<sup>3</sup> Ordell, A., Unnerstad, H.E., Nyman, A. A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy books. *Acta Vet Scand* 58, 79 (2016).

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

*Clostridium* spp. (Greene, 1990<sup>5</sup>; Staempfli a Oliver, 1999<sup>6</sup>) nebo *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999<sup>7</sup>).

Proto Německo považuje za důležité, aby doba trvání léčby byla dostatečně dlouhá k tomu, aby bylo u veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain-benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku zajištěno jejich účinné používání a aby se předešlo zbytečnému riziku vzniku antimikrobiální rezistence.

Na druhé straně Německo také považuje za nezbytné omezit maximální dobu trvání léčby na terapeuticky potřebné minimum, aby se zamezilo zbytečné expozici zvířat antibiotikům, snížilo se riziko nežádoucích účinků, předešlo se zbytečnému riziku rozvoje antimikrobiální rezistence a zamezilo se každému zbytečnému zavedení penicilinu do prostředí, což vede ke zbytečnému riziku expozice životního prostředí i spotřebitele.

Závěrem Německo soudí, že aby bylo zajištěno bezpečné a účinné používání těchto léčivých přípravků a zamezilo se zbytečnému riziku vzniku rezistence životního prostředí a spotřebitele, je u veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekčních suspenzí nezbytné přezkoumat režim dávkování (tj. dávkování a délku léčby u jednotlivých cílových druhů).

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení**

Aby mohl výbor CVMP posoudit režim dávkování, bylo třeba zvážit dva další aspekty: interval mezi dávkami (který je ve vztahu s dávkováním a má velký význam pro antimikrobiální látku, jako je penicilin, jejíž účinnost je závislá na čase nad MIC) a cílové patogeny samotné, pro které musí být režim dávkování dostatečný.

Řada držitelů rozhodnutí o registraci předložila chráněné předklinické a klinické údaje, údaje o citlivosti cílových patogenů na prokain-benzylpenicilin, FK/FD modely a také publikovanou vědeckou literaturu týkající se režimů dávkování, indikací a případného vlivu na vznik antimikrobiální rezistence, bezpečnost cílového zvířete, životního prostředí a spotřebitele.

Vzhledem k tomu, že dotčené přípravky jsou registrovány již dlouhou dobu (od 60. let 20. století) nebo se jedná o generika, jsou dostupné údaje omezené a často zastaralé. Vzhledem k omezením dostupných údajů (terénní studie i studie zaměřené na nalezení dávky a studie zaměřené na potvrzení dávky) byl výbor CVMP nucen vycházet při svém hodnocení účinnosti prokainu benzylpenicilinu do značné míry ze souborů preklinických údajů (zejména farmakodynamických a farmakokinetických). V průběhu hodnocení byly podniknuty čtyři kroky:

1. Jako první krok byl přijat zjednodušený přístup k předběžnému výběru vhodných cílových bakterií a indikací. Jako náhradní ukazatel pro odhad, zda dosažené koncentrace penicilinu byly pravděpodobně dostatečně vysoké, aby pokryly MIC (tj.  $C_{max} > MIC$ ), byly použity maximální plazmatické koncentrace získané z farmakokinetických studií. V důsledku toho bylo navrženo vyřadit z indikací ty cílové bakterie, které vztah  $C_{max} > MIC$  nesplňují. V případech, kdy zvýšené hodnoty MIC nebo bimodální distribuční profily poukazují na získanou rezistenci ke konkrétním bakteriím, byly tyto cílové patogeny v indikacích ponechány, bylo však navrženo začlenit do bodu 3.4 (šablona QRD v.9) resp. 4.4 (šablona QRD v.8.2) souhrnu údajů o přípravku (SPC) a do odpovídajícího bodu příbalové informace příslušné varování.

<sup>5</sup>Greene C., Appel M., Straubinger R. Lyme borreliosis, v: Infectious diseases in the dog and cat (Greene C.). WB Saunders Company, Philadelphia, 2. vydání: s. 282–293, 1990.

<sup>6</sup>Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg, v: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. vydání: s. 383–386, 1999.

<sup>7</sup>Kunesh J. Swine Erysipelas v: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. vydání, s. 395–396, 1999.

2. Poté byla k posouzení dávkování a léčebných intervalů použita v daném přístupu prahová hodnota plazmatické koncentrace 0,06 µg/ml identifikující nejcitlivější cílové patogeny, které musely být pokryty minimálním procentem 50 % dávkovacího intervalu (50 % T > MIC). Tento přístup byl použit k definování minimálních dávek a maximálních léčebných intervalů, kterými se vyloučí takové strategie léčby, které nejspíše i u těch nejcitlivějších bakterií selžou.
3. Jako třetí krok byl pro stanovení délky léčby zvolen přístup většinou založený na obecných zásadách a způsobu účinku prokainu benzylpenicilinu. V úvahu bylo vzato také několik klinických studií, které byly k dispozici, vědecká publikovaná literatura a údaje dostupné z humánní medicíny. Byla navržena harmonizovaná minimální a maximální doba trvání léčby, která by na jedné straně zajistila u široké řady indikací účinnou léčbu a současně zamezila riziku vzniku rezistence, a to i zohledněním zásad obezřetného používání.
4. Nakonec byly na základě navrhovaných změn seznamu indikací, režimu dávkování a délky léčby zváženy přiměřené ochranné lhůty pro druhy zvířat určené k produkci potravin, možný dopad na bezpečnost cílových zvířat a posouzení rizik dotčených produktů pro životní prostředí. Rovněž byl zvážen potenciální dopad na riziko vzniku rezistence.

### **Indikace**

Primárními zdroji informací použitými k posouzení účinnosti prokainu benzylpenicilinu, pokud jde o schválené indikace přípravku v tomto postupu přezkoumání, byly předklinické údaje, jako jsou hodnoty MIC *in vitro* a koncentrace penicilinu v plazmě po injekcích prokainu benzylpenicilinu, které poskytli jednotliví držitelé rozhodnutí o registraci.

U řady cílových patogenů vyplývá z předložených údajů o MIC nízká citlivost nebo potenciální (mikrobiologická) rezistence na benzylpenicilin. To se odráží ve zvýšených hodnotách MIC nebo bimodálních distribučních profilech poukazujících na získanou rezistenci, která může mít při léčbě benzylpenicilinem za následek nedostatečnou klinickou účinnost. To platí pro bakterie *Fusobacterium necrophorum* způsobující metritidu, *Mannheimia haemolytica* (s výjimkou izolátů finského původu), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* u skotu, *Staphylococcus* spp. způsobující MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. a *S. suis* u prasat, *Staphylococcus aureus*, koagulázo-negativní *staphylococci* a *Enterococcus* spp. u psů a *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* u koček. Další cílové patogeny se zvýšenými hodnotami MIC byly identifikovány na základě kazuistik a tudíž existuje podezření na rezistentní subpopulace u bakterií *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* u skotu. Výbor CVMP doporučil, aby byly cílové patogeny se zvýšenými hodnotami MIC nebo bimodálními distribučními profilem poukazujícími na získanou rezistenci v indikacích zachovány, bylo však navrženo zařadit do bodu 3.4 souhrnu údajů o přípravku (šablona QRD v9.0) resp. 4.4 (šablona QRD v8.2) poradní varování.

Bakterie řádu Enterobacterales, zejména *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, většina *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. a *Pseudomonas* spp., zejména *Pseudomonas aeruginosa*, a také *Staphylococcus* spp. produkující beta-laktamázu, jsou vůči benzylpenicilinu přirozeně rezistentní. Výbor CVMP proto doporučil vyřadit tyto patogeny ze všech indikací, přičemž příslušné informace byly zahrnuty do části věnované farmakodynamice (bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku (šablona QRD v9.0) resp. 5.1 (šablona QRD v8.2)).

Pro skupinu *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*, zejména *S. intermedius* a *S. pseudintermedius*, byly hlášeny monomodální distribuční profily s velmi vysokými hodnotami MIC. Vzhledem k tomu, že to poukazuje na rezistenci celé populace, je vysoce pravděpodobné, že tyto cílové patogeny nelze benzylpenicilinem účinně léčit, a proto výbor CVMP doporučil také je z indikací vyřadit.

Vzhledem ke omezené schopnosti penicilinu vniknout do intracelulárního prostoru se neočekává, že bude přítomen v savčích buňkách v takových koncentracích, aby dokázal léčit infekce způsobené



bakteriemi *Rickettsia* spp., což jsou obligatorní intracelulární gramnegativní bakterie. Výbor CVMP proto doporučil, aby byly také bakterie *Rickettsia* spp. z indikací vyřazeny.

S ohledem na non-obligatorní intracelulární bakterie a infekce centrálního nervového systému doporučil výbor CVMP zařadit do bodu 3.4/4.4 souhrnu údajů o přípravku upozornění: „Po absorpci proniká benzylpenicilin biologickými membránami (např. hematoencefalickou bariérou) obtížně, protože je ionizovaný a jen omezeně rozpustný v lipidech. Použití tohoto přípravku k léčbě meningitidy nebo infekcí CNS způsobených např. bakteriemi *Streptococcus suis* nebo *Listeria monocytogenes* nemusí být účinné. Dále, benzylpenicilin proniká obtížně i do savčích buněk, a proto může mít tato látka proti intracelulárním patogenům, jako je např. *Listeria monocytogenes*, malý účinek.“

Nakonec výbor CVMP doporučil revizi všech indikací v souladu se stávající nomenklaturou bakterií a vyřazení indikací „hřiběcí“ a „podržené po narození“ ze všech cílových druhů kromě koní, neboť se vyskytují pouze u koní. Kromě toho by v souladu se současnou terminologií mělo být sousloví „podržené po narození“ u koní nahrazeno souslovím „prevence akutní septické metritidy způsobené neodstraněnými plodovými membránami“.

### **Dávkování a interval léčby**

U jednotlivých cílových druhů zvířat jsou schválené dávky, resp. rozsah dávek prokain benzylpenicilinu různé. Dávky se pohybují od minimální hodnoty přibližně 5 mg/kg tělesné hmotnosti u skotu a koní přes 6 mg/kg tělesné hmotnosti u prasat, 7 mg/kg tělesné hmotnosti u ovcí, psů a koček a 10 mg/kg tělesné hmotnosti u koz až po maximální dávku přibližně 60 mg/kg tělesné hmotnosti u všech cílových druhů zvířat.

Většina přípravků dotčených tímto postupem přezkoumání je schválena pro léčebné intervaly v délce 24 hodin, čtyři veterinární léčivé přípravky jsou však schváleny pro léčebné intervaly v délce 24 hodin nebo 48 hodin. Tyto přípravky jsou dále označovány jako „krátkodobě působící“. Pro skot a prasata je navíc registrováno několik dlouhodobě působících přípravků obsahujících prokain benzylpenicilin, kde se uplatňuje opakovaná léčba po 72 hodinách, pokud zvířata nejsou tou dobou již vyléčená. Tyto veterinární léčivé přípravky byly zahrnuty do hodnocení a tam, kde to bylo možné, byly k dávkování vyvozeny závěry. Není-li však výslovně uvedeno jinak, týkají se výpočty a vysvětlení přípravků bez dlouhodobého účinku.

Klinické údaje týkající se účinnosti byly celkově omezené a žádný z držitelů rozhodnutí o registraci neposkytl ze studií, které jsou předmětem průmyslového vlastnictví, žádné údaje týkající se odůvodnění dávky. Několik držitelů rozhodnutí o registraci nicméně kriticky projednalo schválené režimy dávkování ve svých odpovědích a několika poskytnutých FK/FD modelech pro cílové druhy zvířat, pro které byly k dispozici dostatečné údaje, tj. pro skot a prasata.

Pro benzylpenicilin jako časově závislé antibiotikum je farmakokinetickým/farmakodynamickým parametrem nejlépe korelujícím s klinickou účinností vztah  $T > MIC$ . V závislosti na cílových bakteriích a v souladu s publikovanou literaturou (Toutain *et al.*, 2002<sup>8</sup>; Turnidge, 1998<sup>9</sup>; Onufrak *et al.*, 2016<sup>10</sup>; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021<sup>11</sup>) by plazmatické hladiny měly být nad hodnotou MIC po dobu 50–70 % dávkovacího intervalu.

Je však třeba poznamenat, že použití vztahu  $T > MIC$  pro 50–70 % intervalu mezi dávkami jako jediného kritéria není vhodné k zajištění účinnosti u současných dávek a intervalů s ohledem na

<sup>8</sup> Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. RES Vet Sci. říjen 2002; 73(2):105–14.

<sup>9</sup> Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis. červenec 1998;27(1):10–22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443.

<sup>10</sup> Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. Clin Ther. Září 2016;38(9):1930–47.

<sup>11</sup> Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. Pathogens. 4. únor 2021;10(2):165.

schválené indikace a cílové patogeny. Na jedné straně má samotná metodika určité nedostatky (např. chybějící koncentrace cílových tkání, rozdělovací účinek) a problémy s kvalitou dostupných údajů (např. zastaralé analytické metody, chybějící konverzní faktory). Na druhé straně chybí pro řadu dávek a cílových druhů zvířat alespoň část nezbytných údajů. Chybějí také hodnoty MIC pro některé cílové patogeny zařazené do seznamu indikací.

Podobné důvody také znemožnily přizpůsobení modelovacího přístupu, který předložil jeden z držitelů rozhodnutí o registraci.

Souhrnně řečeno, vzhledem k tomu, že stanovit rozmezí dávek nebylo možné, byl výbor CVMP schopen pouze stanovit minimální dávky a maximální intervaly léčby, kterými by se vyloučily léčebné strategie, u nichž je pravděpodobné, že by i u nejcitlivějších bakterií selhaly, s cílem snížit riziko selhání léčby kvůli nedostatečným dávkám. Proto byl v rámci uplatňovaného přístupu použit limit pro koncentraci v plazmě ve výši 0,06 µg/ml, který je indikativní pro nejcitlivější cílové patogeny. Tato hodnota byla navržena různými držiteli rozhodnutí o registraci a doložena odkazem na údaje a literaturu a výbor CVMP ji považuje za přijatelnou. Měla by být pokryta minimálním procentuálním podílem 50 % intervalu dávkování (50 % T > MIC). I když jsou tyto minimální dávky a maximální intervaly stanoveny na základě farmakokinetických/farmakodynamických úvah, byly pro účely tohoto hodnocení podrobeny křížové kontrole s veškerými dostupnými klinickými údaji, aby se potvrdilo, že žádná z nich neprokazuje účinnost u nižší dávky, než je navrhované minimální dávkování, u žádného z cílových druhů, ani pro časový interval delší, než je navrhovaný interval.

Na základě farmakokinetických údajů pro různé dávkování a výše uvedené léčebné intervaly doporučil výbor u prokain-benzylpenicilinových přípravků s krátkodobým účinkem pro jednotlivé cílové druhy zvířat tyto minimální dávky a maximální léčebné intervaly:

Cílové druhy zvířat	Minimální dávka	Maximální dávkovací interval
Skot, ovce, kozy, prasata	10 mg/kg	24 h
Koně	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Psi, kočky	20 mg/kg	24 h

Výbor rovněž doporučil, aby v případě veterinárních léčivých přípravků registrovaných pro 24hodinový a 48hodinový interval léčby byla zrušena možnost prodloužit u cílových druhů mimo koně interval léčby na 48 hodin. Předložené FK/FD parametry i klinické údaje ukazují, že by interval podávání 24 hodin a 48 hodin měl být pro léčbu koní účinný za předpokladu, že je zvířatům léčeným vždy po 48 hodinách podávána dávka nejméně 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pokud jde o dlouhodobě působící lékové formy, neexistují na základě dostupných studií účinnosti a farmakokinetických studií důkazy, které by vedly k předpokladu, že 72hodinový interval dávkování ve spojení s dávkou 20 mg/kg živé hmotnosti není u skotu a prasat dostatečný. Jejich dávkovací režimy proto zůstávají nezměněné.

### **Doba trvání léčby**

Doba trvání schválené léčby u přípravků obsahujících prokain-benzylpenicilin, které jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání, se pohybovala v rozmezí od jednoho dne až po neurčitou horní mez. Kromě toho se v několika souhrnech údajů o přípravku jeví uváděná doba trvání léčby neprůkazná a u některých veterinárních léčivých přípravků ani nebyla výslovně specifikována.

Nebyly předloženy žádné předklinické a jen velmi omezené klinické údaje, které by délku trvání léčby prokainem benzylpenicilin doložily.

Předpokládá se, že nezbytná doba trvání léčby onemocnění za použití určité účinné látky se mezi přípravky se stejným způsobem podání nijak výrazně neliší. Vzhledem k tomu, že indikace přípravků dotčených tímto postupem přezkoumání jsou často podobné, považuje se za vhodné dobu trvání léčby u všech přípravků sjednotit. Vzhledem k dlouhému seznamu onemocnění a cílových patogenů, pro které je prokain-benzylpenicilin schválený, ale také vzhledem k širokým a velmi nespecifickým indikacím považoval výbor CVMP za nezbytné specifikovat rozmezí délky trvání léčby. Při stanoveném časovém rozmezí může odpovědný veterinární lékař přizpůsobit délku léčby podle klinických potřeb a individuální rekonvalescence v daném konkrétním případě. Kromě toho časové rozmezí zajišťuje, že je možno přiměřeně léčit onemocnění způsobená širokým spektrem patogenů, pro které je prokain-benzylpenicilin schválený, tedy od vysoce citlivých patogenů a mírných infekcí, u kterých může stačit kratší doba trvání léčby, až po méně citlivé a závažnější nebo chronické infekce, které mohou vyžadovat delší léčbu léčby.

Při zvažování dostatečných dolních a horních mezí rozsahu délky trvání léčby vzal výbor CVMP v úvahu následující obecné zásady. Vezmeme-li v úvahu, že benzylpenicilin je antibiotikum závislé na čase (tj. antibakteriální aktivita koreluje s dobou, po kterou je „volná“ (nevázaná) koncentrace antibiotika udržována nad minimální inhibiční koncentrací ( $f T > MIC$ ) patogenu) s pomalým mechanismem účinku, může léčba kvůli své nedostatečné délce selhat. To může následně zvýšit riziko vzniku rezistence, a to za prvé kvůli selekčnímu tlaku na přeživší bakteriální populaci (populace), které byly vystaveny penicilinu, a za druhé kvůli zvýšené pravděpodobnosti opakované léčby antimikrobiálními látkami. Na druhé straně může zbytečně prodloužená doba trvání léčby zvýšit riziko nežádoucích příhod, může způsobit, že se více antimikrobiálních látek dostane do životního prostředí, a může zvýšit riziko vzniku rezistence vůči antimikrobiálním látkám. K zajištění bezpečnosti spotřebitele je navíc nutná horní mez doby trvání léčby.

Na základě úvah o mechanismu účinku prokain-benzylpenicilinu a dostupných údajů navrhl výbor CVMP jako spodní mez délku 3 dnů, neboť neexistují klinické důkazy o tom, že by kratší léčba benzylpenicilinem byla v jakékoli indikaci účinná. Tato minimální třídní léčba je také v souladu s délkou 72 hodin, jak navrhuje někteří držitelé rozhodnutí o registraci.

Vedle této dolní hranice 3 dnů výbor CVMP usoudil, že omezení na maximální délku trvání léčby 7 dnů nejlépe vyhovuje potřebě léčit jak mírné, akutní infekce, tak středně závažné až závažné infekce až do úplné údravy a bere v úvahu nižší účinnost u chronických infekcí.

Je třeba zdůraznit, že je sice navržena horní mez 7 dnů, nicméně odpovědný veterinární lékař může podle svého uvážení (klinického posouzení) ukončit léčbu dříve (například po 3 nebo 5 dnech), pokud to klinický stav zvířete umožňuje. Proti představě, že se přípravky používají v terénu jednotně po dobu 7 dní, je třeba poskytnout odpovědnému veterinárnímu lékaři ohledně vhodné doby trvání léčby doporučení. Výbor CVMP proto doporučil doplnit bod 3.9 souhrnu údajů o přípravku (šablona QRD v9.0) resp. 4.9 (šablona QRD v8.2) v tomto smyslu doporučením.

Co se týče několika málo dlouhodobě působících přípravků obsahujících prokain benzylpenicilin, kterých se toto přezkoumání týká, navrhl výbor CVMP dobu trvání léčby 1 až 2 aplikací s 72hodinovým intervalem léčby. Tato doba trvání léčby odpovídá 3–7 dnům navrhovaným u krátkodobě působících prokain-benzylpenicilinových přípravků, neboť lékové formy s dlouhodobým účinkem dosahují v průměru dostatečných plazmatických hladin přibližně po dobu 72 hodin.

### **Vliv na ochranné lhůty**

Doba trvání léčby může mít vliv na ochrannou lhůtu. Proto u přípravků, u nichž se doporučuje vyšší maximální doba trvání léčby, bylo považováno za nezbytné přezkoumat možné důsledky pro ochrannou

lhůtu. U přípravků, u nichž se úprava doby trvání léčby nepovažovala za nutnou, nebylo proto považováno za nezbytné ochranné lhůty přezkoumat, a ty tedy zůstávají ve stavu, v jakém jsou schválené.

Dostupné studie snižování obsahu reziduí jsou heterogenní z hlediska jejich celkové kvality, aplikovaných dávek (6–30 mg prokainu benzylpenicilinu/kg živé hmotnosti), trvání léčby (1–5 po sobě jdoucích dnů ve 24hodinových intervalech a dvakrát v 72hodinovém intervalu v případě dlouhodobě působícího přípravku), koncepce studií a použitých analytických zkušebních metod. Kromě toho se závěry o stanovení ochranných lhůt odvozené z těchto údajů u totožných přípravků registrovaných v různých členských státech liší, například protože jim byla přiřazena rozdílná bezpečnostní rozmezí. Ačkoli v současné době schválené ochranné lhůty byly stanoveny na základě údajů, které nemusí splňovat současná regulační očekávání, tyto ochranné lhůty nejsou zpochybněny, protože po dobu mnoha let, po kterou jsou tyto přípravky na trhu, nebyly zjištěny žádné známky rizika pro spotřebitele.

U přípravků, jejichž dávkování bylo upraveno, musel výbor CVMP při neexistenci standardního souboru údajů, který by stanovil bezpečné ochranné lhůty pro jednotlivé přípravky, jež jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání, zvážit jiné přístupy s cílem zajistit bezpečnost spotřebitele.

Extrapolaci ochranných lhůt mezi různými přípravky lze zvážit pouze tehdy, pokud jsou rozdíly ve složení, ale také velikosti částic a potenciální rozdíly v krystalizaci porovnány a pečlivě zváženy, což nebylo v rámci tohoto postupu přezkoumání možné.

Byly zváženy farmakokinetické/farmakodynamické modely a farmakokinetické modely na fyziologické bázi, výbor CVMP však nepovažoval v rámci tohoto postupu přezkoumání dostupné přístupy k modelování za vhodné pro stanovení nových ochranných lhůt.

Vzhledem k tomu, že žádný z výše popsaných přístupů nebyl pro stanovení aktualizovaných ochranných lhůt považován za vhodný, vycházel výbor CVMP při svém rozhodování z farmakokinetických zásad a poznatků o vlastnostech látky prokain-benzylpenicilin podporovaných celkovým souhrnem dostupných údajů.

Celkově lze říci, že dostupné důkazy nepoukazují na to, že by po opakovaných injekcích prokainu benzylpenicilinu docházelo k jeho systémové akumulaci. Vzhledem k omezením údajů a výsledné nejistotě však výbor CVMP usoudil, že v zájmu zajištění bezpečnosti spotřebitele je vhodné zvýšit aktuálně registrované ochranné lhůty o bezpečnostní rozmezí. Proto by se schválené ochranné lhůty u přípravků, u nichž se maximální doba trvání léčby prodlužuje ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů, měla prodloužit o bezpečnostní lhůtu v délce 2 dnů. V tomto ohledu je třeba zdůraznit, že se schválené ochranné lhůty považují pro schválené dávkování za bezpečné – to je také podpořeno skutečností, že členskými státy EU nebyly hlášeny žádné signály závažného porušení reziduí penicilinu v potravinách po použití veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain benzylpenicilin, jak je schváleno. Bezpečnostní rozmezí je proto jen dalším preventivním opatřením.

Co se týče mléka, dospěl výbor CVMP k závěru, že dostupné údaje o léčbě po dobu až 5 dnů prokázaly, že koncentrace penicilinu v mléce zůstává „stabilní“ po druhém dni. Proto se při délce léčby až 7 dnů a stejné dávce neočekávají žádné zvýšené koncentrace reziduí penicilinu v mléce, takže ochranné lhůty pro mléko není třeba k zajištění bezpečnosti spotřebitele měnit.

### **Dopad na bezpečnost životního prostředí**

Výbor CVMP aktualizoval výpočet předpokládané koncentrace v půdě tak, aby odrážel navrhovanou sedmidenní dobu léčby skotu, prasat a ovcí (hniloba ovcí) za použití standardních hodnot a výpočtů dle pokynů výboru CVMP pro posuzování vlivů veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí ve smyslu pokynů VICH GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Ve většině schválených dávek hodnota očekávané ekologické koncentrace v půdě (PECsoil) pro skot, prasata a pro infekční pododermatitidu ovcí přesahuje akční limit 100 µg/kg. Jedná se o koncentraci, při níž pokyny VICH GL považují potenciální riziko pro životní prostředí za existující a aktivuje se experimentální hodnocení rizik pro životní prostředí fáze II. Jelikož hodnocení fáze II není k dispozici, nelze učinit závěr o tom, zda použití prokain benzylpenicilin u skotu, prasat a proti infekční pododermatidě ovcí představuje ohrožení životní prostředí. Některé přípravky v rámci tohoto přezkoumání jsou však již registrovány s délkou trvání léčby 7 dnů nebo více. Prodloužení doby trvání léčby u zbývajících přípravků na 7 dnů by tudíž vedlo pouze ke stejným potenciálním environmentálním rizikům na terénní úrovni, která v současnosti existují u již registrovaných přípravků s dobou trvání léčby 7 dnů po použití u skotu, prasat nebo ovcí (pouze infekční pododermatitidy).

Výbor CVMP konstatoval, že stávající přípravky s délkou trvání léčby 7 dnů a více byly původně schváleny před tím, než začalo být vyžadováno hodnocení rizik pro životní prostředí podle pokynů VICH GL, a je nepravděpodobné, že by použití těchto přípravků bylo vyhodnoceno jako potenciální riziko pro životní prostředí. Hodnocení rizika schválených přípravků pro životní prostředí však nespadá do působnosti tohoto postupu přezkoumání, přičemž u stávajících přípravků, které již byly schváleny s dobou trvání léčby 7 dnů, nebyly žádné konkrétní důkazy o riziku pro životní prostředí zjištěny.

Stejně tak u koní, koz a většiny indikací u ovcí není třeba provádět další hodnocení rizika bez ohledu na dobu trvání léčby, protože se předpokládá, že jsou léčena pouze jednotlivá zvířata, takže expozice životního prostředí je omezená.

Posouzení rizika pro životní prostředí se rovněž nepovažuje za nutné u koček a psů.

### **Vliv na bezpečnost cílových druhů zvířat**

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili poměrně rozsáhlý soubor údajů o bezpečnosti cílových zvířat a lokální snášenlivosti, včetně studií bezpečnosti cílových zvířat a kombinovaných studií zkoumajících farmakokinetiku a/nebo rezidua a lokální snášenlivost u všech cílových druhů zvířat kromě koz.

Vedle poskytnutí patentovaných údajů odkazovala většina držitelů rozhodnutí o registraci rovněž na publikovanou literaturu a poskytla komplexní souhrn zabývající se potenciálními obavami týkajícími se bezpečnosti cílových druhů zvířat. Stručně řečeno, přestože chybějí studie reprodukční toxicity, je dobře zdokumentováno, že prokain-benzylpenicilin není ani embryotoxický, ani mutagenní či karcinogenní. Navíc podle publikované literatury jsou kromě lokálních reakcí v místě vpichu injekce jakékoli jiné nežádoucí účinky velmi vzácné, přičemž těch několik málo známých účinků většinou patří do komplexu hypersenzitivity, kam spadají mj. alergické reakce jakéhokoli druhu, jako je respirační tíseň, edém nebo kopřivka.

Celkově dospěl výbor CVMP na základě předložených studií k závěru, že systémové nežádoucí účinky jsou velmi vzácné a že prokain-benzylpenicilin má široké rozpětí bezpečnosti. Reakce v místě vpichu se vyskytly u různých cílových druhů zvířat, většinou však byly mírné a přechodné.

Pokud jde o dopad navrhovaných změn na bezpečnost cílových zvířat, lze učinit tyto závěry:

Žádná z navrhovaných změn ani vyřazení indikací nebo cílových patogenů by neměla na bezpečnosti cílových zvířat vliv.

Zavedení minimální dávky 10, 12 nebo 20 mg/kg tělesné hmotnosti u jednotlivých cílových druhů zvířat by pro cílové druhy zvířat nepředstavovalo žádné bezpečnostní riziko.

Dostupné studie bezpečnosti cílových zvířat zahrnovaly jednorázové injekce do 40 mg/kg a opakované podávání 30 mg/kg u skotu, opakované podávání 30 mg/kg tělesné hmotnosti během 5 dnů u ovcí a 60 mg/kg po dobu 5 dnů u prasat, psů a koček, přičemž nebyly zjištěny žádné nebo žádné závažné nepříznivé účinky. U koní se studie bezpečnosti pro cílový živočišný druh týkaly opakovaného podávání

až 60 mg/kg po dobu 5 dnů, přičemž u této dávky byly hlášeny pouze mírné a přechodné nežádoucí účinky.

Dostupné údaje o bezpečnosti pro cílové druhy zvířat zahrnovaly intervaly léčby 24 hodin pro krátkodobě působící veterinární léčivé přípravky u všech cílových druhů zvířat a 72 hodin pro dlouhodobě působící lékové formy prokainu benzylpenicilinu u skotu a prasat.

Nepředpokládá se, že by zavedení trvání léčby v délce 3–7 dní mělo vést k obavám, pokud jde o bezpečnost pro cílový živočišný druh. Na jedné straně je vysoce nepravděpodobné, že by podávání veterinárního léčivého přípravku po dobu 7 dnů vedlo k závažným nežádoucím účinkům, neboť ve studiích, ve kterých byla podávána dvojnásobná dávka po dobu 5 dnů, nebyly žádné nežádoucí účinky hlášeny. Na druhé straně jsou některé veterinární léčivé přípravky obsahující prokain benzylpenicilin registrované pro dobu trvání léčby 7 dnů a delší již po desítky let, aniž by farmakovigilanční hlášení odhalila jakákoliv značná nepřiměřená rizika.

Doba trvání léčby ani dávkování zjevně nemají vliv na bezpečnost místa vpichu, neboť se tyto místní reakce mohou objevit již po první injekci a s podanou dávkou nijak nesouvisejí. To bylo prokázáno ve dvou studiích u skotu, kde byl objem injekčně podané látky na jedno místo vpichu omezený na 20 ml, přičemž se místní reakce vyskytly u zvířat léčených dávkou 20 mg/kg, kterým byly podány většinou 1 nebo 2 injekce, a u zvířat léčených dávkou 40 mg/kg, kterým byly podány většinou 3 nebo 4 injekce.

Nicméně s ohledem na systémové toxické účinky u mladých selat, které jsou sice přechodné, mohou však být považovány za potenciálně letální, zvláště při vyšších dávkách, výbor CVMP doporučil, aby bylo do bodu 3.6 (šablona QRD v9.0) resp. 4.6 (šablona QRD v8.2) souhrnu údajů o přípravku a do odpovídajícího bodu příbalové informace zařazeno příslušné upozornění.

### **Vliv na riziko vzniku rezistence vůči antimikrobiálním látkám**

Zařazení varování k citlivosti cílových patogenů v informacích o přípravku a vyřazení rezistentních cílových patogenů na základě výše uvedených doporučení bude mít pozitivní dopad na riziko vzniku antimikrobiální rezistence. Skutečnost, že v informacích o přípravku bude věnována zvýšená pozornost konkrétním patogenům s již tak nejistou citlivostí, u nichž by použití prokainu benzylpenicilinu mohlo mít za následek nedostatečnou klinickou účinnost, podpoří veterinárního lékaře v tom, aby při rozhodování o léčbě postupoval uvážlivě.

Zavedení nižšího limitu dávkování v souladu s přístupem podrobně vysvětleným v kapitole o dávkování a intervalu léčby přispívá ke snížení rizika vzniku antimikrobiální rezistence. Vyloučení dávek pod jednotlivými prahovými hodnotami, u nichž není prokázána účinnost ani u nejcitlivějších cílových patogenů v jednotlivých cílových druzích, by z hlediska rizika antimikrobiální rezistence představovalo významné zlepšení.

Dále, vyloučení 48hodinových léčebných intervalů u cílových druhů mimo koně představuje z hlediska snížení rizika antimikrobiální rezistence další zlepšení. Tím, že se zajistí odpovídající dávkovací intervaly, se zvýší pravděpodobnost dosažení odpovídajících tkáňových koncentrací nad MIC po dostatečně dlouhou dobu.

Předpokládá se, že se riziko vzniku rezistence sníží zavedením doby trvání léčby v délce 3–7 dnů. Za prvé, minimalizovalo by se riziko vzniku rezistence v důsledku toho, že kvůli své nedostatečné délce léčba selhala. Rovněž by se předešlo prodloužené léčbě delší než 7 dnů, v jejímž důsledku proniká více antimikrobiálních látek do životního prostředí a například do odpadních vod, čímž se vznik rezistence podporuje. Dále má na vznik antimikrobiální rezistence podpůrný vliv dlouhodobá léčba potřebná v důsledku snížené citlivosti příslušných patogenů, takže by doba trvání léčby měla být vždy omezena na nezbytné minimum.

## **Poměr přínosů a rizik**

### **Přímý léčebný přínos**

Benzylpenicilin je úzkospektrální antibiotikum první linie náležející do AMEG kategorie D. Je nejaktivnější proti gram-pozitivním bakteriím, zatímco proti gram-negativní bakteriím je jeho aktivita omezená. Veterinární léčivé přípravky obsahující prokain-benzylpenicilin a spadající do rámce tohoto přezkoumání se již po desetiletí používají u skotu, koní, ovcí, koz, prasat, psů a koček k účinné léčbě široké škály infekcí způsobených bakteriemi citlivými na benzylpenicilin a postihujících různé orgánové systémy.

### **Další přínosy**

Veterinární léčivé přípravky obsahující prokain benzylpenicilin jsou dobře snášeny a u cílových zvířat způsobují většinou pouze mírné lokální reakce v místě vpichu a nemají žádné závažné systémové nežádoucí účinky.

Antimikrobiální rezistence vůči benzylpenicilinu je dobře popsána. Několik cílových patogenů, zejména gram-pozitivní bakterie, však zůstává na benzylpenicilin citlivých.

### **Posouzení rizik**

Kvalita a bezpečnost uživatele nebyly předmětem tohoto postupu přezkoumání, a proto nebyly zvlášť hodnoceny.

U některých přípravků, které jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání, bylo zjištěno riziko poukazující na nevhodný režim dávkování, tj. příliš nízké dávky, příliš krátké nebo příliš dlouhé trvání léčby a příliš dlouhé intervaly léčby související s jejich indikacemi.

Riziko nevhodného dávkovacího režimu je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku antimikrobiální rezistence. V tomto ohledu byly zjištěny konkrétní cílové patogeny vykazující získanou rezistenci, nízkou citlivost nebo dokonce inherentní rezistenci.

Kromě toho byly zjištěny indikace, které nejsou v souladu se současnými vědeckými poznatky.

Kromě systémových toxických účinků u mladých selat nebyla zjištěna žádná další rizika s ohledem na zdraví cílových zvířat.

U přípravků, u kterých se doba trvání léčby prodlužuje až na 7 dnů, bylo zjištěno potenciální riziko pro bezpečnost spotřebitele s ohledem na ochranné lhůty.

U přípravků používaných u koček, psů, koní, koz a u většiny indikací u ovcí je expozice životního prostředí nízká, a proto se neočekává žádné riziko pro životní prostředí. Vzhledem k vyšší expozici by teoreticky mohlo existovat potenciální riziko pro životní prostředí u přípravků používaných u skotu, prasat a infekční pododermatitidy ovcí.

### **Opatření k řízení nebo zmírnění rizik**

Rizika spojená s účinností a vznikem antimikrobiální rezistence budou zmírněna úpravou minimálního limitu dávkování na 10 mg/kg živé hmotnosti u skotu, ovcí, koz a prasat, 12 mg/kg tělesné hmotnosti u koní a 20 mg/kg tělesné hmotnosti u psů a koček a vyloučením 48hodinových intervalů dávkování u všech cílových druhů zvířat s výjimkou koní a u koní v případech, kdy jsou dávky nižší než 20 mg/kg tělesné hmotnosti, a také harmonizací doby léčby na 3 až 7 dnů u všech přípravků.

Dalšími opatřeními pro řízení rizik je vyřazení některých indikací a několika cílových patogenů a zařazení upozornění do informací o přípravku pro indikaci rezistence nebo snížené citlivosti u konkrétních cílových patogenů.

Indikace a cílové patogeny, které nejsou v souladu se současnými vědeckými poznatky nebo se současnou nomenklaturou, je třeba přeformulovat nebo vyřadit.

Riziko související s bezpečností u mladých selat bude zmírněno upozorněním včleněným do informací o přípravku.

Riziko pro spotřebitele při harmonizaci maximální délky léčby na 7 dnů bude řízeno přidáním druhé ochranné lhůty pro požitelné tkáně. První ochranná lhůta představuje již stanovenou ochrannou lhůtu pro původně schválenou dobu trvání léčby, zatímco druhá se vztahuje k prodloužení doby trvání léčby ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů a je charakterizována dalším bezpečnostním rozpětím v délce 2 dnů. Výbor CVMP dále rozhodl, že ochranné lhůty pro mléko není třeba k zajištění bezpečnosti spotřebitele měnit.

Vzhledem k tomu, že riziko pro životní prostředí nebylo v rámci tohoto přezkoumání posuzováno, protože některé přípravky jsou již na trhu s dobou ošetření 7 dnů nebo déle, aniž by se prokázalo jakékoliv bezpečnostní riziko, nebudou žádná další opatření ke zmírnění rizika na ochranu životního prostředí včleněna. Veškerá opatření ke zmírnění rizik u stávajících přípravků zůstanou v platnosti.

### **Hodnocení celkového poměru přínosů a rizik**

Injekční přípravky obsahující prokain-benzylpenicilin se považují za účinné léčivé přípravky proti různým komplexům onemocnění cílových druhů skotu, ovcí, koz, koní, prasat, psů a koček způsobeným citlivými bakteriemi. Benzylpenicilin je antibiotikum AMEG kategorie D, které by se mělo vždy, když je to možné, používat jako léčba první linie.

Stejně jako u jiných antibiotik je třeba benzylpenicilin používat uvážlivě a pouze tehdy, je-li to z lékařského hlediska zapotřebí. Dále je třeba zamezit každému zbytečnému používání, příliš dlouhému léčebnému období a nedostatečnému dávkování, jak uvádí AMEG.

Hodnocením dávkování, intervalu mezi dávkami a doby trvání léčby byly u některých přípravků, kterých se týká toto přezkoumání, zjištěny příliš nízké dávky, příliš krátké nebo naopak příliš dlouhé trvání léčby a příliš dlouhé intervaly léčby. Režim dávkování těchto přípravků je proto třeba upravit tak, aby bylo zajištěno účinné používání pro navrhované indikace a současně i minimalizace rizika vzniku rezistence vůči antimikrobiálním látkám. Dále je třeba u indikací veterinárních léčivých přípravků provést revize, zejména s ohledem na současnou citlivost cílových patogenů.

Délka léčby byla dále vyhodnocena s ohledem na rizika pro bezpečnost cílových zvířat, životní prostředí a spotřebitele v souvislosti s ochrannými lhůtami. Poměr přínosů a rizik zůstává z hlediska bezpečnosti cílových zvířat a životního prostředí nezměněný. S ohledem na ochranné lhůty byly pro zajištění bezpečnosti spotřebitelů vzaty v úvahu navrhované dodatečné ochranné lhůty pro požitelné tkáně, jakož i zachování v současnosti schválených ochranných lhůt pro mléko.

### **Závěr ohledně poměru přínosů a rizik**

Po zvážení důvodů pro předložení záležitosti k posouzení a údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci dospěl výbor CVMP k závěru, že pokud budou doporučené změny uvedené v informacích o přípravku (viz příloha III) provedeny, zůstává u dotčených přípravků celkový poměr přínosů a rizik příznivý.

### **Zdůvodnění změn v informacích o přípravku (souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace)**

Vzhledem k tomu, že:



- výbor CVMP zvážil postup přezkoumání podle článku 82 nařízení (EU) 2019/6 pro veterinární léčivé přípravky obsahující prokain benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekčních suspenzí pro intramuskulární a subkutánní podání;
- výbor CVMP přezkoumal dostupné údaje z hlediska indikací, dávkování (včetně intervalu mezi dávkami), doby trvání léčby, deplece reziduí, rizika pro životní prostředí, bezpečnosti cílových zvířat a rizika antimikrobiální rezistence pro veřejné zdraví;
- výbor CVMP konstatoval, že veterinární léčivé přípravky obsahující prokain benzylpenicilin jsou registrované již několik desítek let podle tehdejších regulačních přístupů a vědeckých znalostí;
- výbor CVMP vzal v úvahu skutečnost, že prokain-benzylpenicilin je antimikrobiální látka s úzkým spektrem aktivity a širokou bezpečnostní rezervou, která je stále obecně účinná proti řadě běžných onemocnění zvířat určených k produkci potravin; výbor CVMP považuje za důležité poskytnout praktickým veterinárním lékařům nezbytné nástroje pro správné používání prokain benzylpenicilinu jako antimikrobiální látky první volby v souladu s doporučeními skupiny AMEG, pokyny a zavedenou vnitrostátní praxí;
- s ohledem na výše uvedené úvahy a na základě dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že indikace a režimy dávkování (míra dávkování a doba léčby) dotčených veterinárních léčivých přípravků je třeba revidovat;
- u přípravků, jejichž režim dávkování byl změněn, dospěl výbor CVMP k závěru, že k zajištění bezpečnosti spotřebitele je třeba u masa a vnitřností z léčených zvířat revidovat také ochranné lhůty, a to přidáním bezpečnostního rozpětí v délce 2 dnů; výbor CVMP usoudil, že ochranné lhůty pro mléko poskytují již nyní dostatečnou záruku bezpečnosti spotřebitele a není třeba je měnit;
- na podporu účinného používání dotčených přípravků pro konkrétní indikace považoval výbor CVMP za přínosné začlenit do informací o přípravku další údaje týkající se mechanismu účinku prokain benzylpenicilinu a současné citlivosti cílových patogenů.

### **Stanovisko výboru CVMP**

Výbor CVMP proto soudí, že pokud budou v informacích o přípravku provedeny změny, jak je popsáno v příloze III, zůstává poměr přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain-benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekční suspenze pro intramuskulární a subkutánní podání příznivý.

Výbor CVMP proto doporučil provést v rozhodnutích o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících prokain-benzylpenicilin jako jedinou léčivou látku ve formě injekční suspenze příslušné změny.

### **Příloha III**

## **Změny příslušných bodů informací o přípravku**

*Poznámka:*

Tyto změny, které mají být zapracovány do příslušných bodů informací o přípravku, vplynuly z postupu přezkoumání.

## Změny příslušných bodů informací o přípravku

*Stávající informace o přípravku musí být pozměněny (dle potřeby vložním, nahrazením nebo vyškrtnutím textu) tak, aby odrážely schválené znění uvedené níže, pouze pro intramuskulární a subkutánní cesty podání.*

### A. Souhrn údajů o přípravku

#### **3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh (šablona QRD v9.0) / 4.2 Indikace pro použití s upřesněním pro cílový druh (šablona QRD v8.2)**

*Vyřadte v příslušných případech tyto patogeny:*

Všechny druhy patřící do řádu Enterobacterales, zejména *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., zejména *Pseudomonas aeruginosa*

*Rickettsia* spp.

druhy náležející do skupiny *Staphylococcus intermedius*, zejména *S. intermedius* a *S.*

*pseudintermedius*,

*Staphylococcus* spp. produkující beta-laktamázu

*Kde je adekvátní, je nutno vyjmout:*

- Jakoukoli indikaci salmonelózy.
- „Hříbění“ u všech cílových druhů zvířat s výjimkou koní.
- „Zadržení placenty“ u všech cílových druhů zvířat s výjimkou koní.

*V příslušných případech nahradte:*

- text „*Staphylococcus aureus* (odolný vůči penicilinu G)“ textem „*Staphylococcus aureus*“;
- text „Zadržení placenty“ textem „Prevence akutní septické metritidy vyvolané zadržením placenty u koní.“

*V příslušných případech revidujte následující nomenklaturu:*

„*Glaesserella parasuis*“ namísto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namísto „*Pasteurella haemolytica*“.

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

„*Corynebacterium pyogenes*“.

#### **3.4 Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.0) / 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh (šablona QRD v8.2)**

*U všech veterinárních léčivých přípravků přidejte následující doporučení:*

Po absorpci proniká benzylpenicilin biologickými membránami (např. hematoencefalickou bariérou) obtížně, protože je ionizovaný a omezeně rozpustný v lipidech. Použití přípravku k léčbě meningitidy nebo infekcí CNS vyvolaných např. bakteriemi *Streptococcus suis* nebo *Listeria monocytogenes* nemusí být účinné. Benzylpenicilin také obtížně proniká do savčích buněk, a proto může být tento přípravek nedostatečně účinný při v léčbě onemocnění vyvolaných intracelulárními patogeny, jako je např. *Listeria monocytogenes*.

*V příslušných případech doplňte následující znění s ohledem na cílové patogeny schválené u cílových druhů zvířat v rámci jednotlivých rozhodnutí o registraci:*

U následujících bakterií byly hlášeny zvýšené hodnoty MIC nebo bimodální distribuční profily, poukazující na získanou rezistenci:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. vyvolávající MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. a *S. suis* u prasat;
- *Fusobacterium necrophorum* vyvolávající metritidu a *Mannheimia haemolytica* (pouze v některých členských státech) a dále *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* u skotu;
- *S. aureus*, koaguláza negativní stafylokoky a *Enterococcus* spp. u psů,
- *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* u koček.

Při léčbě infekcí vyvolaných těmito bakteriemi může být použití tohoto veterinárního léčivého přípravku nedostatečně klinicky účinné.

### **3.6 Nežádoucí účinky** (šablona QRD v9.0) / **4.6 Nežádoucí reakce (četnost a závažnost)** (šablona QRD v8.2)

*U všech veterinárních léčivých přípravků registrovaných pro použití u selat doplňte toto znění:*

U mladých selat byly pozorovány systémové toxické účinky, které jsou přechodné, mohou však být potenciálně smrtelné, zejména při vyšších dávkách.

### **3.9 Cesty podání a dávkování** (šablona QRD v9.0) / **4.9 Podávané množství a způsob podání** (šablona QRD v8.2)

*U všech veterinárních léčivých přípravků nahradte stávající doporučení týkající se délky léčby tímto zněním:*

Doba trvání léčby je 3 až 7 dnů.

*U všech veterinárních léčivých přípravků přidejte toto doporučení:*

Vhodnou dobu léčby je třeba zvolit na základě klinických požadavků a individuálního vývoje zdravotního stavu léčeného zvířete. Je třeba vzít v úvahu dostupnost léčiva v cílové tkáni a vlastnosti cílového patogenu.

*Na příslušných místech odstraňte případný odkaz na 48hodinový interval léčby:*

- u jiných cílových druhů zvířat než u koní;
- u koní, pokud jsou dávky nižší než 20 mg/kg živé hmotnosti.

*Pokud jsou povoleny nižší dávky, nahradte nižší limit dávkování hodnotou:*

- 10 mg/kg živé hmotnosti u skotu, ovcí, koz a prasat,
- 12 mg/kg živé hmotnosti u koní,
- 20 mg/kg živé hmotnosti u psů a koček.

*Zvláštní doporučení pro dávkování vyšší než ta, která jsou uvedena výše, a rozmezí dávek je třeba zachovat.*

### **3.12 Ochranné lhůty** (šablona QRD v9.0) / **4. 11 Ochranná(é) lhůta(y)** (šablona QRD v8.2)

*Ochranné lhůty pro maso je třeba upravit takto:*

[Druh]

Maso: x dní<sup>[1]</sup> při době trvání léčby <3 dny> <3–5 dní><sup>[2]</sup>  
y dní<sup>[3]</sup> při době trvání léčby <4–7 dní> <6–7 dní><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech

<sup>[2]</sup> původně schválená doba trvání léčby

<sup>[3]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech + bezpečnostní rozpětí 2 dny

<sup>[4]</sup> doba léčby prodloužená ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů

[text] Informace, které je třeba vyplnit

<text>: Možnosti, které je třeba zvolit jako vhodné

#### **4.2 Farmakodynamika** (šablona QRD v9.0) / **5.1 Farmakodynamické vlastnosti** (šablona QRD v8.2)

*U všech veterinárních léčivých přípravků doplňte toto znění:*

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, většina *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. a *Pseudomonas* spp., a dále *Staphylococcus* spp. produkující beta-laktamázu jsou rezistentní.

*Kde je adekvátní, je nutno vyjmout.*

Případné cílové bakterie, které jsou uvedeny v tomto bodě, nejsou však zmíněny v indikaci.

*Vyjměte v příslušných případech tyto patogeny:*

Všechny druhy patřící do řádu Enterobacterales, zejména *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., zejména *Pseudomonas aeruginosa*

*Rickettsia* spp.

druhy náležející do skupiny *Staphylococcus intermedius*, zejména *S. intermedius* a *S.*

*pseudintermedius*,

*Staphylococcus* spp. produkující beta-laktamázu

*V příslušných případech nahradte:*

text „*Staphylococcus aureus* (odolný vůči penicilinu G)“ textem „*Staphylococcus aureus*“.

*V příslušných případech revidujte následující nomenklaturu:*

„*Glaesserella parasuis*“ namísto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namísto „*Pasteurella haemolytica*“.

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

„*Corynebacterium pyogenes*“.

## **B. Označení na obalu**

### **Vnější obal**

<b>7. OCHRANNÉ LHŮTY</b> (šablona QRD v9.0) / <b>8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)</b> (šablona QRD v8.2)
---

*Ochranné lhůty pro maso je třeba upravit takto:*

**[Druh]**

Maso: x dní<sup>[1]</sup> při době trvání léčby <3 dny> <3–5 dní><sup>[2]</sup>  
y dní<sup>[3]</sup> při době trvání léčby <4–7 dní> < 6–7 dní><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech

<sup>[2]</sup> původně schválená doba trvání léčby

<sup>[3]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech + bezpečnostní rozpětí 2 dny

<sup>[4]</sup> doba léčby prodloužená ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů

[text] Informace, které je třeba vyplnit

<text>: Možnosti, které je třeba zvolit jako vhodné

**Vnitřní obal**

**5. OCHRANNÉ LHŮTY** (šablona QRD v9.0) / **5. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)** (šablona QRD v8.2)

*Ochranné lhůty pro maso je třeba upravit takto:*

**[Druh]**

Maso: x dní<sup>[1]</sup> při době trvání léčby <3 dny> <3–5 dní><sup>[2]</sup>  
y dní<sup>[3]</sup> při době trvání léčby <4–7 dní> < 6–7 dní><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech

<sup>[2]</sup> původně schválená doba trvání léčby

<sup>[3]</sup> původně schválená ochranná lhůta ve dnech + bezpečnostní rozpětí 2 dny

<sup>[4]</sup> doba léčby prodloužená ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů

[text] Informace, které je třeba vyplnit

<text>: Možnosti, které je třeba zvolit jako vhodné

**C. Příbalová informace**

**4. Indikace pro použití** (šablona QRD v9.0) / **4. INDIKACE** (šablona QRD v8.2)

*Vyjměte v příslušných případech tyto patogeny:*

Všechny druhy patřící do řádu Enterobacterales, zejména *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.

*Bacteroides fragilis*

*Bordetella bronchiseptica*

*Campylobacter* spp.

*Nocardia* spp.

*Pseudomonas* spp., zejména *Pseudomonas aeruginosa*

*Rickettsia* spp.

druhy náležející do skupiny *Staphylococcus intermedius*, zejména *S. intermedius* a *S.*

*pseudintermedius*,

*Staphylococcus* spp. produkující beta-laktamázu

*. Kde je adekvátní, je nutno vyjmout.*

- Jakoukoli indikaci salmonelózy.

- „Hřiběcí“ u všech cílových druhů zvířat s výjimkou koní.

- „Zadržení placenty“ u všech cílových druhů zvířat s výjimkou koní.

*V příslušných případech nahradte:*

- text „*Staphylococcus aureus* (odolný vůči penicilinu G)“ textem „*Staphylococcus aureus*“.
- text „Zadržení placenty“ textem „Prevence akutní septické metritidy vyvolané zadržením placenty“ u koní.

*V příslušných případech revidujte následující nomenklaturu:*

- „*Glaesserella parasuis*“ namísto „*Haemophilus parasuis*“.
- „*Mannheimia haemolytica*“ namísto „*Pasteurella haemolytica*“.
- „*Trueperella pyogenes*“ namísto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

## **6. Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.0) / 12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ (QRD šablona v8.2)**

Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.0) / Zvláštní upozornění pro každý cílový druh: (šablona QRD v8.2)

*U všech veterinárních léčivých přípravků přidejte toto doporučení:*

Po absorpci proniká benzylpenicilin biologickými membránami (např. hematoencefalickou bariérou) obtížně, protože je ionizovaný a omezeně rozpustný v lipidech. Použití přípravku k léčbě meningitidy nebo infekcí CNS vyvolaných např. bakteriemi *Streptococcus suis* nebo *Listeria monocytogenes* nemusí být účinné. Benzylpenicilin navíc nedostatečně proniká do savčích buněk, a proto může být tento přípravek nedostatečně účinný při léčbě intracelulárních patogenů, např. *Listeria monocytogenes*.

*V příslušných případech doplňte následující znění s ohledem na cílové patogeny schválené u cílových druhů zvířat v rámci jednotlivých rozhodnutí o registraci:*

U následujících bakterií byly hlášeny zvýšené hodnoty MIC nebo bimodální distribuční profily, poukazující na získanou rezistenci:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. vyvolávající MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. a *S. suis* u prasat;
- *Fusobacterium necrophorum* vyvolávající metritidu a *Mannheimia haemolytica* (pouze v některých členských státech), dále *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* u skotu;
- *S. aureus*, koaguláza negativní stafylokoky a *Enterococcus* spp. u psů,
- *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* u koček.

Při léčbě infekcí vyvolaných těmito bakteriemi může být použití tohoto veterinárního léčivého přípravku nedostatečně klinicky účinné.

## **7. Nežádoucí účinky (šablona QRD v9.0) / 6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY (šablona QRD v8.2)**

*U všech veterinárních léčivých přípravků registrovaných pro použití u selat doplňte toto znění:*

U mladých selat byly pozorovány systémové toxické účinky, které jsou přechodné, lze je však považovat za potenciálně smrtelné, zejména při vyšších dávkách.

## **8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání (šablona QRD v9.0) / 8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ (šablona QRD v8.2)**

*U všech veterinárních léčivých přípravků nahradte stávající doporučení týkající se délky léčby tímto zněním:*

Doba trvání léčby je 3 až 7 dnů.

*U všech veterinárních léčivých přípravků přidejte toto doporučení:*

Vhodnou dobu léčby je třeba zvolit podle klinických požadavků a individuálního vývoje zdravotního stavu zotavování léčeného zvířete. Je třeba vzít v úvahu dostupnost léčiva v cílové tkáni a vlastnosti cílového patogenu.

*Na příslušných místech vyškrtněte případný odkaz na 48hodinový interval léčby:*

- u jiných cílových druhů zvířat než u koní;
- u koní, pokud jsou dávky nižší než 20 mg/kg živé hmotnosti.

*Pokud jsou povoleny nižší dávky, nahradte nižší limit dávkování hodnotou:*

- 10 mg/kg živé hmotnosti u skotu, ovcí, koz a prasat,
- 12 mg/kg živé hmotnosti u koní,
- 20 mg/kg živé hmotnosti u psů a koček.

*Zvláštní doporučení pro dávkování vyšší než ta, která jsou uvedena výše, a rozmezí dávek je třeba zachovat.*

## **10. Ochranné lhůty** (šablona QRD v9.0) / **10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)** (šablona QRD v8.2)

*Ochranné lhůty pro maso je třeba upravit takto:*

**[Druh]**

Maso: x dní<sup>[1]</sup> při době trvání léčby <3 dny> <3–5 dní><sup>[2]</sup>  
y dní<sup>[3]</sup> při době trvání léčby <4–7 dní> <6–7 dní><sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup> *původně schválená ochranná lhůta ve dnech*

<sup>[2]</sup> *původně schválená doba trvání léčby*

<sup>[3]</sup> *původně schválená ochranná lhůta ve dnech + bezpečnostní rozpětí 2 dny*

<sup>[4]</sup> *doba léčby prodloužená ze 3 nebo 5 dnů na 7 dnů*

*[text] Informace, které je třeba vyplnit*

*<text>: Možnosti, které je třeba zvolit jako vhodné*