

**BILAG I: LISTE OVER VETERINÆRLÆGEMIDDELPRODUKTER BASERET PÅ BENZATHINPENICILLIN TIL DYR BESTEMT TIL
LEVNEDSMIDDELPRODUKTION OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I EC MEDLEMSSTATERNE, ISLAND AND
NORGE**

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
Østrig	Duphapen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Belgien	Peni-Kel L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Kela Laboratória N.V.	St Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Retardpen	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	V.M.D. N.V.	Berendonk 74 B-2370 Arendonk Belgium
	Emdopen 150+150 L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine hydrochloride 20 mg/ml	Emdoka bvba	J. Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium
	Duplocilline L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet Belgium	Raghen Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
Danmark	Duplocillin Vet	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International bv	Wim de Körverstraat 35, P.O. Box 31 NL-5830 AA - Boxmeer The Netherlands
Finland	Duplocillin LA vet inj (150 mg/ml)	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet Oy	Tuupakantie 7 A FIN-01740 Vantaa Finland
Frankrig	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucozue France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Tyskland	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripin Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
				Germany
Grækenland	Fatromiyicine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
Grækenland (fort.)	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Irland	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Italien	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	<u>Liquicil 5 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 20 + 20:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 50 + 50:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
Italien (fort.)	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	<u>Strength 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml <u>Strength 3 + 2.5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml <u>Strength 6 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
Italien (fort.)	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	<u>Flacone 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 3 + 3:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 6 + 6:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 10 + 10:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy
	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Luxemborg	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Nederlandene				
Portugal	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal
	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Spanien	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypyridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
Spanien (fort.)	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain

Medlemsstat	Handelsnavn	Styrke	Firmanavn	Adresse
	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Sverige				
Forenede Kongerige	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Island	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Norge				

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR SUSPENDERING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

1. Indledning

Benzylpenicillin er et baktericid antibiotikum, som er virksomt mod de fleste grampositive bakterier, gramnegative kokker og visse andre gramnegative bakterier, spirochaeter og actinomyceter. Det er ikke aktivt mod penicillinaseproducerende stammer. Den mindste hæmmende koncentration (MIC) for benzylpenicillin er sædvanligvis lav. In vitro MIC-værdierne for følsomme organismer ligger i intervallet 0,06 µg/ml til 0,125 µg/ml. Grampositive bakterier er mere følsomme end gramnegative. Den baktericide virkning af benzylpenicillin er tidsafhængig (koncentrationsuafhængig). Serumkoncentrationen må derfor holdes over tærskelværdien i en betydelig del af dosisintervallet.

I henhold til artikel 20 i Rådets direktiv 81/851/EØF, med senere ændringer, indbragte det irske lægemiddelnævn (Irish Medicines Board) den 3. oktober 2001 en sag for EMEA, som vedrørte markedsføringstilladelserne for alle injicerbare formuleringer af veterinærlægemidler, som indeholder benzathinbenzylpenicillin og er beregnet til indgift i arter bestemt til levnedsmiddelproduktion. Efter at det irske lægemiddelnævn havde besluttet at suspendere markedsføringstilladelserne for injicerbare præparater med langsom frigivelseshastighed indeholdende benzathinbenzylpenicillin i Irland, da det havde vist sig, at der efter tilbageholdelsesperiodens udløb fortsat var restkoncentrationer af (benzyl)penicillin over maksimalgrænseværdien i vævet (injektionsstederne) på behandlede dyr, blev CVMP anmodet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt tilbageholdelsesperioden i lyset af dataene om restkoncentrationernes nedbrydning og tilgængelig offentliggjort dokumentation om nedbrydning af restkoncentrationer af benzathinbenzylpenicillin, når det indgives ved injektion, bør forlænges ud fra hensynet til Fællesskabets interesser i at sikre forbrugernes sikkerhed

2. Fastsættelse af MRL-værdier for penicillin

Det Fælles FAO-WHO-ekspertudvalg for Tilsætningsstoffer i Levnedsmidler (JECFA) har gennemgået en række tilfælde, hvor der er forekommet allergiske reaktioner hos mennesker efter indtagelse af fødevarer indeholdende penicillinrester. Endvidere findes der i litteraturen indberetninger om yderligere tilfælde, som ikke har været tilgængelige for JECFA. Det stod klart, at penicillinrester hos forbrugere har medført allergiske reaktioner, som i visse tilfælde har været alvorlige.

Til fastsættelse af MRL-værdier for penicillinerne har CVMP benyttet samme fremgangsmåde som JECFA. På baggrund af kendskabet til tilfælde af allergiske reaktioner ved meget lave doser anbefalede JECFA, at den daglige indtagelse af benzylpenicillin i føden skulle holdes så lavt som praktisk muligt og under alle omstændigheder under 30 µg. CVMP fastsatte MRL-værdierne således, at forbrugers indtagelse gennem alle fødemidler ikke ville overskride denne grænse på 30 µg. De af CVMP fastlagte MRL-værdier var således 50 µg/kg for spiseligt væv. Anbefalingerne var baseret på resultater af undersøgelser i mennesker, men i JECFA var man vidende om, at denne ADI-værdi ikke fuldstændigt fjerner risikoen hos meget følsomme individer. ADI-værdien for benzylpenicillin byggede således ikke på et nul-effekt-niveau i en langtidsundersøgelse i de mest følsomme dyrearter, hvilket er den sædvanligt anvendte fremgangsmåde til fastsættelse af ADI-værdier og afspejler livslang eksponering for stoffet. I stedet blev ADI-værdierne baseret på en metode, der tager hensyn til de akutte allergiske virkninger af benzylpenicillin hos mennesker, idet man anså dette for at være den mest relevante faktor i forbindelse med vurderingen af sikkerheden af benzylpenicillin.

3. Undersøgelser af restkoncentrationernes nedbrydning

Undersøgelserne af restkoncentrationernes nedbrydning i kvæg blev udført før 1990 med bioassaymetoder, der ikke var valideret. Til ekstraktion af lægemiddelresterne fra vævet blev der anvendt vandige systemer i stedet for opløsningsmiddelbaserede systemer. I metoderne indgik intet

deproteiniseringstrin, og intet trin til hydrolyse af benzathinbenzylpenicillin til benzylpenicillin. Som følge heraf må restkoncentrationerne antages at være undervurderet. Trods disse mangler fandtes der i én undersøgelse restkoncentrationer på op til 246 µg/kg på injektionsstedet 45 dage efter doseringen, mens der i en anden undersøgelse fandtes restkoncentrationer på op til 678 µg/kg på injektionsstedet 56 dage efter den sidste dosis af et markedsført præparat. Efter at man var blevet opmærksom på de problemer, der er forbundet med de anvendte bioassays, udførtes nye undersøgelser med mere hensigtsmæssige analyseteknikker. I én undersøgelse fandtes restkoncentrationer på indtil 2270 µg/kg (over 45 gange MRL-værdien på 50 µg/kg) i væv fra injektionsstedet ved sidste prøvetagning 42 dage efter behandling. I en anden undersøgelse fandtes restkoncentrationer på indtil 643 µg/kg (over 12 gange MRL-værdien) i væv fra injektionsstedet ved sidste prøvetagning 50 dage efter behandling. Restkoncentrationerne på injektionsstedet var meget forskellige som tegn på betydelig interindividuel variation. Som følge heraf iagttoges i nogle undersøgelser intet tidsafhængigt fald i restkoncentrationerne. Ingen af de foreliggende undersøgelser kan anvendes som grundlag for fastsættelse af tilbageholdelsestider i kvæg.

Restkoncentrationsundersøgelserne i svin er udført før 1990 med bioassaymetoder, der ikke er valideret. Til ekstraktion af lægemiddelresterne i vævet er anvendt vandige systemer i stedet for opløsningsmiddelbaserede systemer, og der indgår intet deproteiniseringstrin og intet trin til hydrolyse af benzathinbenzylpenicillin til benzylpenicillin. Restkoncentrationerne må derfor antages at være undervurderet. På trods af disse mangler fandtes der i én undersøgelse restkoncentrationer, som overstiger MRL-værdien på 50 µg/kg, i væv fra injektionsstedet til og med sidste prøveudtagning (72 dage). De fleste nyere undersøgelser er udført med hensigtsmæssig analyseteknik. I én undersøgelse fandtes restkoncentrationer på op til 122 µg/kg (over to gange MRL-værdien på 50 µg/kg) i væv fra injektionsstedet ved sidste prøveudtagning 35 dage efter behandling. I en anden undersøgelse fandtes restkoncentrationer på op til 279 µg/kg (over 5 gange MRL-værdien) i væv fra injektionsstedet ved sidste prøveudtagning 50 dage efter behandling. Endvidere var der meget store forskelle i restkoncentrationerne på injektionsstedet som tegn på betydelig interindividuel variation. I nogle undersøgelser sås ingen klar tendens til et tidsafhængigt fald i restkoncentrationerne. Ingen af de foreliggende undersøgelser kan anvendes som grundlag for fastsættelse af tilbageholdelsestider i svin.

Restkoncentrationsundersøgelser i får, der er udført før 1990, lider af samme mangler som de tidlige undersøgelser i kvæg og svin, nemlig at den anvendte ekstraktionsmetode ikke er tilfredsstillende, at der ikke er noget deproteiniseringstrin, og at de anvendte bioassays ikke er valideret. Med disse mangler viste undersøgelserne yderst forskellige og persistente restkoncentrationer i væv fra injektionsstedet. I én undersøgelse fandtes i prøver af væv fra injektionsstedet, udtaget 42 dage efter behandling, mellem 3 µg/kg og 40 260 µg/kg (over 800 gange MRL-værdien). I en nyere undersøgelse lå restkoncentrationerne mellem 20,7 og 649 µg/kg (over 12 gange MRL-værdien) 35 dage efter behandlingen (sidste prøveudtagning). Ingen af undersøgelserne kan danne grundlag for fastsættelse af tilbageholdelsestider i får.

CVMP rådede ikke over restkoncentrationsdata for de andre arter, der er omfattet af markedsføringstilladelserne såsom heste, geder og fjerkræ.

Ingen af de foreliggende restkoncentrationsundersøgelser underbygger de tilbageholdelsestider, der i øjeblikket finder anvendelse på injicerbare benzathinbenzylpenicillinholdige produkter i medlemsstaterne.

4. Konklusioner og anbefalinger

Der foreligger ikke holdbare videnskabelige data til underbyggelse af tilbageholdelsestider for langtidsvirkende injicerbare veterinærlægemidler indeholdende benzathinbenzylpenicillin, som er godkendt i EU.

Data, som dels er stillet til rådighed af CVMP's medlemmer og af medlemsstaternes nationale myndigheder, dels er hentet i litteraturen og fra restkoncentrationsundersøgelser udført af indehaverne af markedsføringstilladelserne, viser, at de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider ikke sikrer, at restkoncentrationen på injektionsstedet kommer under maksimalgrænseværdien for restkoncentrationer på 50 µg/kg for benzylpenicillin.

I mangel af fyldestgørende data til fastlæggelse af tilbageholdelsestider kan det ud fra et forsigtigt skøn antages, at forbrugerne kan blive udsat for restkoncentrationer af benzylpenicillin, som overstiger MRL-værdien efter anvendelse af benzathinbenzylpenicillin i depotformulering. Sådanne restkoncentrationer er til fare for forbrugerne, navnlig personer, der er overfølsomme for penicillin.

Efter at have gennemgået de foreliggende restkoncentrationsdata og oplysninger i litteraturen om nedbrydning af restkoncentrationer af benzylpenicillin efter administration ved injektion som i benzathin-formen, konkluderede CVMP, at de foreliggende data ikke giver grundlag for fastsættelse af en tilbageholdelsestid.

Når der i en medlemsstat ikke findes noget lægemiddel, som er tilladt til behandling af en sygdom hos en dyreart, kan dyrlægen undtagelsesvist under eget personligt og direkte ansvar anvende et veterinært lægemiddel, som i en medlemsstat er godkendt til anvendelse i en anden dyreart, til behandling af det pågældende dyr, herunder især for at undgå uacceptable lidelser. Under sådanne omstændigheder skal tilbageholdelsestiden være mindst 28 dage. CVMP fandt, at den foreskrevne tilbageholdelsestid på 28 dage ikke vil være tilstrækkelig til at sikre, at restkoncentrationerne på injektionsstedet kommer under MRL-værdien. Hvis sådanne produkter fortsat skal tillades anvendt til kæledyr, skal anvendelsen af disse i arter bestemt til levnedsmiddelproduktion være absolut kontraindiceret.

I forbindelse med indbringelsen af denne sag blev CVMP anmodet om at afgive en udtalelse om tilbageholdelsestiden. Der er følgelig ikke foretaget en udtømmende vurdering af de foreliggende oplysninger om virkningen af benzathinbenzylpenicillin. CVMP bemærkede imidlertid, at plasmakoncentrationerne af benzylpenicillin var subterapeutiske sammenholdt med in vitro MIC-værdierne for mange organismer. Forekomst af subterapeutiske plasmakoncentrationer af antibiotika anses for en vigtig faktor i resistensdannelse. CVMP fandt derfor, at det vil være nødvendigt - hvis der skulle fremkomme tilstrækkelige data om nedbrydning af restkoncentrationer, som gør det muligt at fastsætte en tilbageholdelsestid - at få bekræftet de pågældende produkters virkning ved den dosering, der er anvendt i sådanne undersøgelser af nedbrydningen af restkoncentrationerne.

5. Generelle anbefalinger

Efter at have gennemgået de foreliggende data om nedbrydning af restkoncentrationer og oplysninger i litteraturen om nedbrydning af restkoncentrationer af benzylpenicillin, der er administreret ved injektion i benzathin-formen, konkluderede CVMP:

- de foreliggende data giver ikke grundlag for at fastsætte en tilbageholdelsestid,
- de nu godkendte tilbageholdelsestider er ikke tilstrækkelige til at sikre, at restkoncentrationerne på injektionsstedet ikke overstiger MRL-værdierne,
- de nu godkendte tilbageholdelsestider er ikke tilstrækkelige til at sikre, at levnedsmidler hidrørende fra behandlede dyr ikke indeholder restkoncentrationer af lægemidler, som kan udgøre en sundhedsfare for forbrugeren,
- markedsføringstilladelse for alle injicerbare veterinærlægemidler baseret på benzathinbenzylpenicillin, som er beregnet til indgift i arter bestemt til levnedsmiddelproduktion, bør suspenderes,
- i produktresuméer for og informationsmateriale om alle injicerbare veterinærlægemidler baseret på benzathinbenzylpenicillin, som er indiceret til administration til kæledyr, skal det anføres, at anvendelse i arter bestemt til levnedsmiddelproduktion er absolut kontraindiceret,
- CVMP bør revurdere begrundelserne for suspenderingen efter et år, eller så snart udvalget får forelagt nye data til vurdering.