

Bilag I
Liste over nationalt godkendte veterinærlægemidler

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Østrig	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Østrig	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Østrig	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Østrig	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Belgien	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hund, kat	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Belgien	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Belgien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Får, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Bulgarien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Bulgarien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Bulgarien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, kalve, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Kroatien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Cypern	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin (voksne)	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin, hunde	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Tjekkiet	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin (voksne)	Intramuskulær anvendelse
Tjekkiet	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Danmark	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Danmark	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Danmark	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Estland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Finland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Finland	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Finland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Finland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Finland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Frankrig	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Frankrig	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Frankrig	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Frankrig	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste	Intramuskulær, intramammær anvendelse
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin, hund	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Tyskland	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Tyskland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Tyskland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Grækenland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Grækenland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Ungarn	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Ungarn	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.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Ungarn	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Ungarn	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.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, heder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Ungarn	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, heder, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Irland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Irland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Proactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Irland	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Irland	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Italien	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	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Italien	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Italien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Italien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Letland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Letland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Letland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Letland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Litauen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiauléms ir arkliams	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Litauen	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Luxembourg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Luxembourg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Luxembourg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hund, kat	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Luxembourg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Luxembourg	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin (voksne)	Intramuskulær anvendelse
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan, intraperitoneal, intrasynovial, intrauterin anvendelse
Norge	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Norge	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Norge	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Polen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Polen	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Polen	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Portugal	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Portugal	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter (er)	Administrationsvej
Portugal	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Rumænien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Rumænien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Slovakiet	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Slovakiet	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin (voksne)	Intramuskulær anvendelse
Slovenien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Slovenien	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	Benzylpenicillin procain	297,7 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Spanien	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Spanien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyetable para bovino, porcino y caballos	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Spanien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, ikke-fødevareproducerende heste, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Spanien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Spanien	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, geder, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Sverige	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Sverige	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Sverige	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Sverige	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hund, kat	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Nederlandene	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hund, kat	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart(er)	Administrationsvej
Nederlandene	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	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	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Hunde, katte	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Benzylpenicillin procain	300,000 IU/ml	Injektionsvæske, suspension	Svin, smågrise, hunde, katte	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Nederlandene	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin (> 25 kg)	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Nederlandene	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, får, svin, hunde, katte	Intramuskulær, subkutan anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter)	Administrationsvej
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, heste, svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	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	Benzylpenicillin procain	300 mg/ml	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, får, svin	Intramuskulær anvendelse
Det Forenede Kongerige (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Benzylpenicillin procain	30% w/v	Injektionsvæske, suspension	Kvæg, svin	Intramuskulær, subkutan anvendelse

Bilag II
Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktinformationen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof og leveres som injektionsvæske (suspension) (se bilag I)

Indledning

Benzylpenicillinprocain er et salt af benzylpenicillin, der tilhører gruppen af naturlige, smalspektrede penicilliner (β -lactamase-følsomme penicilliner, AMEG-kategori D). Veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain har været almindeligt anvendt i årtier hos kvæg, heste, får, geder, svin, hunde og katte til behandling af en række infektioner forårsaget af benzylpenicillinfølsomme bakterier, og berører f.eks. urinvejene, luftvejene og det reproduktive system.

Beta-lactam-antibiotika såsom penicillin forhindrer den aktivt voksende bakteriecellevæg i at dannes ved at forstyrre den afsluttende fase af peptidoglycan-syntesen. Penicilliner virker baktericidt, men medfører kun lysis af bakterier, når de er i vækst. Hos grampositive bakterier forhindrer β -lactamer ikke kun den endelige tværbinding af peptidoglycan, men stimulerer også frigivelse af lipoteichoinsyre, hvilket medfører selvdestruktion gennem autolysinmedieret nedbrydning af peptidoglycan.

I forbindelse med nylige decentraliserede procedurer, der er indsendt i overensstemmelse med artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, er det blevet klart, at behandlingstiden med veterinærlægemidler med benzylpenicillinprocain ikke er harmoniseret i hele EU.

Tyskland bemærkede, at for flere veterinærlægemidler, der er godkendt i EU, og som indeholder benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof i form af suspensioner til injektion, anbefales en behandlingsvarighed på 1-3 dage eller 3-5 dage, med én injektion hver 24. time. Lægemidler med benzylpenicillinprocain, der er godkendt ved "rent" nationale procedurer i Tyskland, kræver for størstedelen en behandlingsvarighed på mindst 3 dage (injektion hver 24. time) uden øvre grænse. For flere produkter anbefales det, at behandlingen fortsættes i to dage ud over de kliniske tegn. Denne heterogenitet understreges yderligere af, at der er veterinærlægemidler, som er godkendt med en maksimal behandlingsvarighed på 3, 4 eller 5 dage, mens andre kræver en behandlingsvarighed på mindst 3 eller 4 dage.

Ud fra de foreliggende data er en behandlingsvarighed på 1-3 dage muligvis ikke længere hensigtsmæssig til effektiv behandling af alle de påberåbte indikationer. Offentliggjort litteratur (f.eks. Smith *et al.*, 1998¹, Scott *et al.*, 2013², Ordell *et al.*, 2016³), tyder på, at 3 dage er den nødvendige mindste behandlingsvarighed, men at længere behandlingsvarighed kan være nødvendig, hvilket giver anledning til betænkelighed ved, at en behandlingsvarighed på under 3 dage kan tænkes at være utilstrækkelig. Dette underbygges yderligere af, at benzylpenicillin er et tidsafhængigt antimikrobielt stof, dvs. den drivende faktor for farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analyse er %T>MIC (brøkdeltid, som er over den laveste hæmmende koncentration [MIC], dvs. det tidsrum, hvor koncentrationen overskrider MIC for målbakterierne).

Desuden understreges det i flere publikationer, at det kan være nødvendigt med en behandlingsvarighed på 5 dage eller længere for benzylpenicillinprocain, f.eks. til behandling af

¹ 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.* juni 1998, 81(6):1555-62.

² 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.

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

infektioner forårsaget af *Leptospira* spp. (Ross og Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli og Oliver, 1999⁶) eller *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Tyskland fandt det derfor vigtigt, at behandlingsvarigheden er tilstrækkeligt lang til at sikre effektiv anvendelse af veterinærlægemidler, der indeholder benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof, og for at undgå unødigt risiko for udvikling af antimikrobiel resistens.

På den anden side fandt Tyskland det også nødvendigt at begrænse den maksimale behandlingsvarighed til det terapeutisk nødvendige minimum for at undgå unødigt eksponering af dyrene for antibiotika, for at reducere risikoen for bivirkninger, for at undgå unødigt risiko for udvikling af antimikrobiel resistens og for at forhindre unødigt udledning af penicillin til miljøet, som undgåeligt medfører risiko for eksponering af miljøet samt for forbrugerne.

Tyskland fandt som konklusion, at det er nødvendigt at gennemgå doseringsregimet (dvs. dosering og behandlingsvarighed for hver måldyreart) for veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof i form af suspensioner til injektion for at garantere sikker og effektiv anvendelse af de pågældende veterinærlægemidler og undgå unødigt risiko for resistensudvikling, for miljøet og for forbrugerne.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

For at CVMP kan vurdere doseringsregimet, må yderligere to aspekter tages i betragtning: Doseringsintervallet (som hænger indbyrdes sammen med doseringen og er højrelevant for et antimikrobielt stof som penicillin, hvis virkning afhænger af den tid, hvor koncentrationen er over MIC-værdien), og selve målpatogenerne, for hvilke doseringsregimet skal være tilstrækkeligt.

En række markedsføringstilladelsesindehavere har fremlagt interne prækliniske og kliniske data fra virksomhederne, data om målpatogenernes følsomhed over for benzylpenicillinprocain, og PK/PD-modeller såvel som videnskabelig litteratur, der understøtter doseringsregimer, indikationer og eventuelle konsekvenser for udviklingen af antimikrobiel resistens og sikkerheden for måldyrearten, miljøet og forbrugerne.

Da de pågældende produkter har været godkendt længe (siden 1960'erne) eller er generika, var de foreliggende data sparsomme og ofte forældede. På grund af de begrænsede foreliggende data (feltstudier og studier til dosisfastsættelse og -bekræftelse) måtte CVMP i vid udstrækning lade sin vurdering af virkningen af benzylpenicillinprocain bero på det prækliniske datasæt (navnlig farmakodynamiske og farmakokinetiske data). Der blev taget fire skridt i forbindelse med vurderingen:

1. Som et første skridt blev der ved en forenklet tilgang forhåndsudvalgt passende målbakterier og indikationer. Maksimale plasmakoncentrationer fra farmakokinetiske undersøgelser blev anvendt som proxy til at vurdere, om de opnåede penicillinkoncentrationer kunne forventes at være tilstrækkeligt høje til at dække MIC (dvs. $C_{max} > MIC$). Det blev foreslået som konsekvens at slette målbakterier, der ikke var dækket af $C_{max} > MIC$, fra indikationerne. Når der var forhøjede MIC-værdier eller bimodale fordelingsprofiler, som tydede på erhvervet resistens for specifikke bakterier, blev disse målpatogener bibeholdt i indikationerne, men det blev foreslået at indsætte en advarsel i pkt. 3.4 (QRD-model v.9)/4.4 (QRD-model v.8.2) i produktresuméet og det tilsvarende afsnit i indlægssedlen.

⁴ Ross L., Rentko V.: Leptospirosis i: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII — Small Animal Practice (J. Bonagura). WB Saunders Company, Philadelphia 13. udgave: pp 308-310, 2000.

⁵ Greene C., Appel M., Straubinger R.: Lyme borreliosis i: Infectious diseases in the dog and cat (Greene C.). WB Saunders Company, Philadelphia, 2. edition: p. 282-293, 1990.

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg, i: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. udgave: s. 383-386, 1999.

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas i: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. udgave: s. 395-396, 1999.

2. Til at vurdere dosering og behandlingsintervaller anvendte man ved denne tilgang en plasmakoncentrationstærskel på 0,06 µg/ml som vejledende for de mest følsomme målpatogener, der skulle være dækket i mindst 50 % af doseringsintervallet (50 % T>MIC). Denne tilgang blev anvendt til at fastlægge minimumsdoser og maksimale behandlingsintervaller, som eliminerer de behandlingsstrategier, der må forventes at slå fejl selv for de mest følsomme bakterier.
3. Som tredje skridt blev behandlingsvarigheden fastlagt, hovedsagelig baseret på generelle principper og på virkemåden af benzylpenicillinprocain. Af foreliggende humanmedicinske data blev de få tilgængelige kliniske undersøgelser og data og den publicerede videnskabelige litteratur ligeledes taget i betragtning. Der blev foreslået en harmoniseret minimums- og maksimumsbehandlingsvarighed ud fra en afvejning af målet om at sikre effektiv behandling af de mange forskellige indikationer mod risikoen for resistensudvikling ved også at tage hensyn til principperne om forsvarlig anvendelse.
4. Endelig blev der på grundlag af de foreslåede ændringer i listen over indikationer, doseringsregime og behandlingsvarighed taget hensyn til en passende tilbageholdelsestid for fødevareproducerende arter, den potentielle indvirkning på sikkerheden hos måldyrearten, og miljørisikovurderingen for de pågældende produkter. Den potentielle indvirkning på risikoen for resistensudvikling blev ligeledes taget i betragtning.

Indikationer

De primære informationskilder, der blev anvendt i denne indbringelsesprocedure til at vurdere benzylpenicillinprocains virkning med henblik på godkendte produktindikationer, bestod af prækliniske data såsom *in vitro*-MIC-data og plasmapenicillinconcentrationer efter injektion af benzylpenicillinprocain, som oplyst af forskellige markedsføringstilladelsesindehavere.

For flere målpatogener viste de forelagte MIC-data lav følsomhed eller potentiel (mikrobiologisk) resistens over for benzylpenicillin. Dette afspejles i forhøjede MIC-værdier eller bimodale fordelingsprofiler, der tyder på erhvervet resistens, som kan føre til manglende klinisk virkning ved behandling med benzylpenicillin. Dette er tilfældet for *Fusobacterium necrophorum*, som er årsag til metritis, *Mannheimia haemolytica* (undtagen isolater af finsk oprindelse), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* hos kvæg, *Staphylococcus* spp., som er årsag til MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. og *S. suis* hos grise, *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative stafylokokker samt *Enterococcus* spp. hos hunde, og *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus felis* hos katte. Yderligere målpatogener med forhøjede MIC-værdier blev identificeret i case-rapporter, hvorfor der er mistanke om resistente delpopulationer for *Actinobacillus lignieresii* og *Trueperella pyogenes* hos kvæg. CVMP anbefalede, at målpatogener med forhøjede MIC-værdier eller bimodale fordelingsprofiler, der tyder på erhvervet resistens, bibeholdtes i indikationerne, men foreslog at indsætte en vejledende advarsel i produktresuméets pkt. 3.4 (QRD-modelv9.0)/4.4 (QRD-model v8.2).

Enterobaktrales-ordenen, navnlig *Salmonella* spp., *Escherichia coli* og *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, de fleste *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. og *Pseudomonas* spp., især *Pseudomonas aeruginosa* samt betalaktamase-producerende *Staphylococcus* spp., er naturligt resistente over for benzylpenicillin. CVMP anbefalede derfor at slette disse patogener fra alle indikationer, og tilsvarende oplysninger blev indsat i afsnittet om farmakodynamik (produktresuméets pkt. 4.2 (QRD-model v9.0)/5.1 (QRD-model v8.2)).

For *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*-gruppen, navnlig *S. intermedius* og *S. pseudintermedius* blev der rapporteret monomodale distributionsprofiler med meget høje MIC-værdier. Da dette tyder på resistens hos hele populationen, er det højst sandsynligt, at disse målpatogener ikke kan behandles effektivt med benzylpenicillin, og CVMP anbefalede derfor også, at de slettes fra indikationerne.

På grund af penicillins ringe evne til at trænge ind i det intracellulære rum forventes det ikke at være til stede i pattedyrceller i relevante koncentrationer til at kunne behandle infektioner forårsaget af *Rickettsia* spp., som er obligat intracellulære gramnegative bakterier. CVMP anbefalede derfor, at *Rickettsia* spp. ligeledes slettes fra indikationerne.

Hvad angår ikke-obligat intracellulære bakterier og CNS-infektioner, anbefalede CVMP at indsætte en advarsel i produktresuméets pkt. 3.4/4.4: "Efter absorption trænger benzylpenicillin dårligt gennem biologiske membraner (f.eks. blod-hjerne-barrieren), da det er ioniseret og har ringe fedtopløselighed. Dette produkt er muligvis ineffektivt til behandling af meningitis eller CNS-infektioner forårsaget af f.eks. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes*. Benzylpenicillin trænger desuden dårligt ind i pattedyrceller, og dette produkt kan derfor have ringe virkning til behandling af intracellulære patogener, f.eks. *Listeria monocytogenes*."

Endelig anbefalede CVMP en revision af alle indikationer i overensstemmelse med den gældende bakterienomenklatur samt sletning af indikationerne "kværke" og "tilbageholdt efter fødslen" for alle dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, bortset fra heste, da de kun forekommer hos heste. Desuden bør "tilbageholdt efter fødslen" hos heste erstattes af "forebyggelse af akut septisk metritis forårsaget af tilbageholdte føtale membraner" for at afspejle den gældende terminologi.

Dosering og behandlingsinterval

Der findes en række godkendte doseringer, henholdsvis dosisintervaller, for benzylpenicillinprocain hos forskellige måldyrearter. Doseringen varierer fra mindst ca. 5 mg/kg kropsvægt hos kvæg og heste, 6 mg/kg kropsvægt hos svin, 7 mg/kg kropsvægt hos får, hunde og katte og 10 mg/kg kropsvægt hos geder til højst ca. 60 mg/kg kropsvægt for alle måldyrearter.

Størstedelen af produkterne i denne indbringelse er godkendt til et behandlingsinterval på 24 timer, men der er fire veterinærlægemidler godkendt til et behandlingsinterval på 24 timer eller 48 timer. Disse produkter betegnes i det følgende som "korttidsvirkende". Desuden er der enkelte langtidsvirkende benzylpenicillinprocain-produkter, der er godkendt til kvæg og svin og omfatter gentagelse af behandlingen efter 72 timer, hvis dyrene ikke er helbredt på dette tidspunkt. Disse veterinærlægemidler indgik i vurderingen, og hvor det var muligt, blev der draget konklusioner om doseringen. Medmindre andet udtrykkeligt er anført, henviser beregningerne og forklaringerne imidlertid til disse produkter uden langtidsvirkning.

Overordnet var de kliniske data om virkning begrænsede, og ingen af af markedsføringstilladelsesindehaverne fremlagde data fra interne studier til begrundelse for doseringen. Flere markedsføringstilladelsesindehavere diskuterede imidlertid de godkendte doseringsregimer kritisk i deres svar, og enkelte fremlagde farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller for måldyrearter, for hvilke der forelå tilstrækkelige data, dvs. kvæg og grise.

For benzylpenicillin som tidsafhængigt antibiotikum er $T > MIC$ den PK/PD-parameter, der bedst korrelerer med klinisk virkning. Afhængigt af målbakterierne og i overensstemmelse med den offentliggjorte litteratur (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) bør plasmaniveauerne i plasma ligge over MIC i 50-70 % af doseringsintervallet.

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

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

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

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

Det skal dog bemærkes, at anvendelse af $T > MIC$ i 50-70 % af doseringsintervallet som eneste kriterium ikke er egnet til at sikre effektiviteten af de gældende doseringer og intervaller med hensyn til godkendte indikationer og målpatogener. På den ene side er der mangler ved selve metoden (f.eks. manglende målvævs-koncentrationer, fordelingseffekt) og problemer med kvaliteten af de foreliggende data (f.eks. forældede analysemetoder, manglende omregningsfaktorer). På den anden side mangler der mindst en del af de nødvendige datapunkter for flere doseringer og måldyrearter. Desuden mangler der MIC-værdier for flere af de målpatogener, der er anført i listen over indikationer.

Tilsvarende grunde udelukkede også at anvende den modelleringsmetode, der er fremlagt af en af indehaverne af markedsføringstilladelse.

Eftersom det ikke var muligt at fastlægge et dosisinterval, kunne CVMP således kun definere minimale doser og maksimale behandlingsintervaller, der ville udelukke behandlingsstrategier, der må forventes at slå fejl selv for de mest følsomme bakterier, for at reducere risikoen for behandlingssvigt som følge af utilstrækkelig dosering. Ved den anvendte tilgang blev der derfor anvendt en plasmakoncentrationstærskel på 0,06 µg/ml, der pegede på de mest følsomme målpatogener. Denne værdi blev foreslået af forskellige markedsføringstilladelsesindehavere og underbygget med henvisning til data og litteratur og blev af CVMP anset for at være acceptabel. Den skal være dækket i mindst 50 % af doseringsintervallet (50 % $T > MIC$). Disse minimumsdoser og maksimale behandlingsintervaller er fastlagt på grundlag af farmakokinetiske/farmakodynamiske overvejelser, men er ved denne vurdering blevet krydstjekket med alle tilgængelige kliniske data for at bekræfte, at ingen af dem viste virkning ved en dosis, der var lavere end den foreslåede minimumsdosis hos nogen af målarterne, eller ved et behandlingsinterval, der var længere end de foreslåede.

Baseret på de farmakokinetiske data for forskellige af de ovennævnte doser og behandlingsintervaller anbefalede udvalget følgende minimumsdoser og maksimale behandlingsintervaller for korttidsvirkende benzylpenicillinprocain-produkter til de forskellige måldyrearter:

Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til	Minimumsdosis	Maksimalt doseringsinterval
Kvæg, får, geder, svin	10 mg/kg	24 h
Heste	12 mg/kg 20 mg/kg	24 h 48 h
Hunde, katte	20 mg/kg	24 h

Udvalget anbefalede også, at for veterinærlægemidler, der er godkendt til både 24 og 48 timers behandling, bør muligheden for at forlænge behandlingsintervallet til 48 timer slettes for andre måldyrearter end heste. De forelagte farmakokinetiske/farmakodynamiske data og kliniske data tyder på, at et doseringsinterval på 24 timer samt 48 timer er effektivt til behandling af heste, forudsat at der administreres en minimumsdosis på 20 mg/kg kropsvægt til dyr, der behandles hver 48. time.

Hvad endelig angår de langtidsvirkende formuleringer, er der på baggrund af de foreliggende virkningsstudier og farmakokinetiske studier ingen evidens, der leder til den antagelse, at et dosisinterval på 72 timer i forbindelse med en dosis på 20 mg/kg kropsvægt skulle være utilstrækkeligt hos kvæg og grise. Disse doseringsregimer forbliver derfor uændrede.

Behandlingsvarighed

De godkendte behandlingsvarigheder for benzylpenicillinprocain-produkter omfattet af denne indbringelsesprocedure varierede mellem 1 dag og uden overgrænse. Den angivne behandlingsvarighed i flere produktresuméer forekom desuden uklar, og for nogle præparater var den ikke udtrykkeligt angivet.

Der er ikke forelagt prækliniske og kun meget begrænsede kliniske data til dokumentation af behandlingsvarighed for benzylpenicillinprocain.

Det antages, at den nødvendige behandlingsvarighed for en sygdom med et givet virksomt stof i det store hele ikke varierer mellem produkter med samme administrationsmåde. Da indikationerne for de produkter, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, ofte er de samme, anses det derfor for hensigtsmæssigt at harmonisere behandlingsvarigheden for alle produkter. På baggrund af den lange liste over sygdomme og målpatogener, som benzylpenicillinprocain er godkendt til, men også i betragtning af de brede og meget uspecifikke indikationer, fandt CVMP det nødvendigt at fastsætte et interval for behandlingsvarigheden. Et tidsinterval gør det muligt for den ansvarlige dyrlæge at tilpasse behandlingens varighed til de kliniske behov og den individuelle restitution for et givet tilfælde. Dette sikrer desuden, at det brede spektrum af patogener, som benzylpenicillinprocain er godkendt til, kan behandles sufficient, herunder meget følsomme patogener og lette infektioner, der potentielt kræver kortere behandlingsvarighed, samt mindre følsomme og mere alvorlige eller kroniske infektioner, der potentielt kræver længere behandling.

Ved vurderingen af passende nedre og øvre grænser for intervallet for behandlingens varighed tog CVMP hensyn til følgende generelle principper. I betragtning af, at benzylpenicillin er et tidsafhængigt antibiotikum (dvs. at den antibakterielle aktivitet hænger sammen med den tid, hvor koncentrationen af "frit" (ubundet) antibiotikum holdes over den mindste hæmmende koncentration ($f T > MIC$) for patogenet) og er langsomt virkende, kan utilstrækkelig behandlingsvarighed medføre behandlingssvigt. Dette kan igen øge risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens, for det første på grund af selektionspresset på overlevende bakteriepopulationer, der har været udsat for penicillin, for det andet på grund af den øgede sandsynlighed for fornyet behandling med antimikrobielle stoffer. På den anden side kan unødigt forlænget behandlingsvarighed øge risikoen for bivirkninger, medføre øget tilførsel af antimikrobielle stoffer til miljøet og øge risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens. Af hensyn til forbrugersikkerheden er der desuden behov for en øvre grænse for behandlingens varighed.

På baggrund af benzylpenicillinprocains virkemåde og de foreliggende data foreslog CVMP en nedre grænse på 3 dage, da der ikke er klinisk dokumentation for, at kortere behandling med benzylpenicillin er effektiv til nogen indikation. Desuden er en behandling på mindst 3 dage i overensstemmelse med de 72 timer, som nogle indehavere af markedsføringstilladelser har foreslået.

Foruden denne lavere grænse på 3 dage fandt CVMP, at en begrænsning til en maksimal behandlingsvarighed på 7 dage repræsenterer den bedste afvejning mellem nødvendigheden af dels at behandle lette, akutte infektioner og mere moderate til svære infektioner til fuld helbredelse, og dels tage højde for nedsat virkning ved kroniske infektioner.

Det er vigtigt at påpege, at selv om der foreslås en øvre grænse på 7 dage, er det op til den ansvarlige dyrlæge at afslutte en behandling tidligere (f.eks. efter 3 eller 5 dage), hvis dyrets kliniske tilstand tillader det. For at imødegå bekymringer om, at produkterne vilkårligt anvendes på dette område i 7 dage, bør den ansvarlige dyrlæge vejlede om passende behandlingsvarighed. CVMP anbefalede derfor at tilføje anvisninger i produktresuméets pkt. 3.9 (QRD-model v9.0)/4.9 (QRD-model v8.2).

For de få langtidsvirkende benzylpenicillinprocain-produkter, der er omfattet af denne indbringelse, foreslog CVMP en behandlingsvarighed på 1-2 administrationer med et behandlingsinterval på 72 timer. Denne behandlingsvarighed svarer til de 3-7 dage, der foreslås for produkter med korttidsvirkende benzylpenicillinprocain, da langtidsvirkende formuleringer gennemsnitligt opnår et sufficient plasmaniveau i ca. 72 timer.

Indvirkning på tilbageholdelsestider

Behandlingens varighed kan have indvirkning på tilbageholdelsestiden. For de produkter, som der anbefales en højere maksimal behandlingsvarighed for, blev det derfor anset for nødvendigt at

gennemgå de mulige konsekvenser for tilbageholdelsestiden. For lægemidler, som det ikke anses for nødvendigt at justere behandlingsvarigheden for, blev det derfor ikke anset for nødvendigt at revidere tilbageholdelsestiderne, der fortsat er godkendt.

De foreliggende restkoncentrationsundersøgelser er heterogene med hensyn til deres generelle kvalitet, anvendte doseringer (6-30 mg benzylpenicillinprocain/kg kropsvægt), behandlingsvarighed (1-5 på hinanden følgende dage med 24-timers intervaller, og to gange med et interval på 72 timer, hvis der er tale om et langtidsholdbart produkt), studiedesign og anvendte analytiske testmetoder. Konklusionerne om fastsættelse af tilbageholdelsestider på grundlag af disse data varierer desuden for identiske produkter godkendt i forskellige medlemsstater, f.eks. som følge af, at der er tillagt forskellige sikkerhedsmarginer. De gældende tilbageholdelsestider er fastlagt på grundlag af data, der måske ikke opfylder de gældende lovgivningsmæssige krav, men de drages ikke i tvivl, da der ikke er fundet nogen tegn på en risiko for forbrugeren i de mange år, hvor produkterne har været på markedet.

For de produkter, hvis dosis blev justeret, måtte CVMP overveje andre tilgange til at sikre forbrugersikkerheden i mangel af en standarddatapakke til fastsættelse af sikre tilbageholdelsestider for de enkelte produkter omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Ekstrapolering af tilbageholdelsestider på tværs af forskellige produkter kan kun overvejes, hvis forskellene i ikke kun formulering, men også partikelstørrelse og potentielle forskelle i krystallisering, sammenholdes og overvejes nøje, hvilket ikke var muligt i denne indbringelsesprocedure.

PK/PD-modeller og fysiologisk baserede farmakokinetiske modeller blev taget i betragtning, men CVMP anså ikke de tilgængelige modelleringsmetoder for egnede til at fastsætte nye tilbageholdelsestider med henblik på denne indbringelsesprocedure.

Da ingen af de ovenfor beskrevne tilgange blev anset for hensigtsmæssige til at fastsætte ajourførte tilbageholdelsestider, baserede CVMP sin afgørelse på farmakokinetiske principper og viden om egenskaberne af stoffet benzylpenicillinprocain, hvilket underbygges af de foreliggende data som helhed.

Sammenfattende tyder den foreliggende evidens ikke på en systemisk akkumulering af benzylpenicillinprocain efter gentagne injektioner. På grund af databegrænsningerne og den deraf følgende usikkerhed fandt CVMP alligevel, at det ville være hensigtsmæssigt at tillægge en sikkerhedsmargin til de gældende tilbageholdelsestider af hensyn til forbrugersikkerheden. Der tillægges derfor en sikkerhedsmargin på 2 dage til de godkendte tilbageholdelsestider for produkter, hvis maksimale behandlingsvarighed vil blive forlænget fra 3 eller 5 dage til 7 dage. I den forbindelse bør det påpeges, at de godkendte tilbageholdelsestider blev anset for sikre ved den godkendte dosering — dette underbygges også af, at der ikke er indberettet nogen signaler til EU-medlemsstaterne om alvorlige overskridelser for penicillinrester i fødevarer efter anvendelse af benzylpenicillinprocainholdige veterinærlægemidler som godkendt. Sikkerhedsmarginen er derfor en supplerende forsigtighedsforanstaltning.

Vedrørende mælk konkluderede CVMP, at de foreliggende data for op til 5 dages behandling har vist, at der indtræder steady state-penicillinconcentrationer i mælk efter anden dag. Der kan derfor ikke forventes øgede restkoncentrationer af penicillin i mælk ved en behandlingsvarighed på op til 7 dage ved samme dosis, og tilbageholdelsestiderne for mælk behøver ikke ændres af hensyn til forbrugersikkerheden.

Indvirkning på miljø sikkerheden

CVMP ajourførte beregningen af den forventede koncentration i jord for at afspejle den foreslåede behandlingsperiode på 7 dage for kvæg, grise og får (klovspalteforrådnelse) ved hjælp af

standardværdierne og beregningerne i CVMP's retningslinjer for miljøkonsekvensvurdering for veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinjer GL6 og GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Ved de fleste godkendte doser overstiger PEC i jord for kvæg og svin og for klovspalteforrådnelse hos får virkningsgrænsen på 100 µg/kg. Dette er den koncentration, hvor VICH-retningslinjerne vurderer, at der foreligger en potentiel risiko for miljøet, som udløser en eksperimentel fase II-miljørisikovurdering. Da der ikke foreligger nogen fase II-vurdering, kunne der ikke drages nogen konklusion om risiko (eller fravær heraf) af benzylpenicillinprocain for miljøet, når det anvendes til kvæg og svin eller ved klovspalteforrådnelse hos får. Nogle af de produkter, der er omfattet af denne indbringelse, er imidlertid allerede godkendt med en behandlingsvarighed på 7 dage eller mere. Således ville en forøgelse af behandlingsvarigheden for de resterende produkter til 7 dage kun medføre de samme potentielle miljørisici på et niveau, der aktuelt foreligger efter anvendelse hos kvæg, svin eller får (kun klovspalteforrådnelse) ved anvendelse af de produkter, der allerede er godkendt med en behandlingsvarighed på 7 dage.

CVMP bemærkede, at de eksisterende produkter med en behandlingsvarighed på 7 dage og derover oprindeligt var blevet godkendt, før det var blevet nødvendigt med en miljørisikovurdering i overensstemmelse med VICH-retningslinjerne, og at det var usandsynligt, at den potentielle miljørisiko efter brug af disse produkter var blevet vurderet. Vurderingen af miljørisikoen ved godkendte produkter var imidlertid ikke omfattet af denne indbringelsesprocedure, og der er ikke fundet konkret evidens for miljørisiko ved de eksisterende produkter, der i forvejen er godkendt med en behandlingsvarighed på 7 dage.

For heste, geder og de fleste indikationer for får er der heller ikke behov for yderligere risikovurdering uanset behandlingsvarigheden, da det antages, at kun de enkelte dyr behandles, og at eksponeringen af miljøet derfor er begrænset.

For katte og hunde anses det heller ikke for nødvendigt at foretage en miljørisikovurdering.

Indvirkning på sikkerheden for måldyreaten

Indehaverne af markedsføringstilladelsen forelagde et forholdsvis stort datasæt om sikkerhed og lokal tolerance hos måldyreaten, herunder sikkerhedsstudier hos måldyreaten og kombinerede studier af farmakokinetik og/eller restkoncentrationer og lokal tolerance for alle måldyreater undtagen geder.

Ud over at fremlægge interne data henviste de fleste indehavere af markedsføringstilladelse også til den publicerede litteratur og fremlagde et omfattende resumé vedrørende potentielle betænkeligheder med hensyn til sikkerheden hos måldyreaten. Kort sagt er det trods manglende reproduktionstoksicitetsundersøgelser veldokumenteret, at benzylpenicillinprocain hverken er embryotoksisk, mutagen eller kræftfremkaldende. Desuden fremgår det af den offentliggjorte litteratur, at ud over lokale reaktioner på injektionsstedet er alle andre bivirkninger meget sjældne, og at de få kendte virkninger for det meste hører til hypersensitivitetskomplekset, herunder enhver form for allergisk reaktion såsom åndedrætsbesvær, ødem eller urticaria.

På grundlag af de fremlagte studier konkluderede CVMP generelt, at systemiske bivirkninger er meget sjældne, og at benzylpenicillinprocain har en stor sikkerhedsmargen. Reaktioner på injektionsstedet forekom hos forskellige måldyreater, men var for størstedelen milde og forbigående.

Hvad angår de foreslåede ændrings indvirkning på sikkerheden hos måldyreaten, kan følgende konkluderes:

De foreslåede ændringer og sletningen af indikationer eller målpatogener vil ikke berøre sikkerheden hos måldyreaten.

Indførelsen af en minimumsdosis på 10, 12 eller 20 mg/kg kropsvægt til de forskellige dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, giver ikke anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder vedrørende måldyrearten.

De foreliggende sikkerhedsundersøgelser hos måldyrearten omfattede enkeltinjektioner på op til 40 mg/kg og gentagne administrationer af 30 mg/kg kropsvægt hos kvæg, gentagne administrationer af 30 mg/kg kropsvægt i 5 dage hos får og 60 mg/kg i 5 dage hos svin, hunde og katte uden bivirkninger eller uden væsentlige bivirkninger. For heste omfattede sikkerhedsundersøgelser hos måldyrearten gentagne indgivelse af op til 60 mg/kg over 5 dage, og der blev kun indberettet milde og forbigående bivirkninger ved denne dosering.

Behandlingsintervaller på 24 timer for de korttidsvirkende veterinærlægemidler hos alle måldyrearter samt 72 timer for langtidsvirkende formuleringer af benzylpenicillinprocain hos kvæg og svin var dækket af de foreliggende sikkerhedsdata for måldyrearterne.

Gennemførelsen af en behandlingsvarighed på 3-7 dage blev ikke anset for at give anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til måldyrearten. På den ene side er det meget usandsynligt, at administration af et veterinærmedicinsk produkt i 7 dage vil medføre alvorlige bivirkninger, da der ikke er rapporteret nogen bivirkninger i undersøgelser med dobbelt dosis over 5 dage. På den anden side har nogle af de veterinærlægemidler, der indeholder benzylpenicillinprocain, været godkendt til behandling med en varighed på 7 dage og længere i mange årtier, uden at rapporteringen af lægemiddelovervågning har afsløret nævneværdige uforholdsmæssigt store risici.

Hverken behandlingens varighed eller doseringen synes at påvirke sikkerheden på injektionsstedet, da disse lokale reaktioner kan forekomme allerede efter den første injektion og ikke er relateret til den administrerede dosis. Dette blev påvist i to undersøgelser hos kvæg med en begrænsning i injiceret volumen pr. injektionssted til 20 ml, hvor der forekom lokale reaktioner hos dyr, der blev behandlet med 20 mg/kg, og som for størstedelen fik 1 eller 2 injektioner, samt hos dyr, der blev behandlet med 40 mg/kg, og som for størstedelen fik 3 eller 4 injektioner.

For at tage højde for de systemiske toksiske virkninger hos unge smågrise, som er forbigående, men kan anses for at være potentielt dødelige, navnlig ved højere doser, anbefalede CVMP dog, at der medtages en advarsel herom i produktresuméets pkt. 3.6 (QRD-model v9.0)/4.6 (QRD-model v8.2) og i det tilsvarende afsnit i indlægssedlen.

Indvirkning på risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens

Indførelse af advarsler i produktinformationen om følsomhedssituationen for målpatogener og sletning af resistente målpatogener i henhold til ovenstående anbefalinger vil have en positive indvirkning på risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens. Hvis der i produktinformationen lægges større vægt på bestemte patogener med i forvejen usikker følsomhed, som benzylpenicillinprocain kan have mangelfuld klinisk virkning på, vil dette hjælpe dyrlægen med at træffe afgørelser om behandling i overensstemmelse med forsvarlig brug.

Risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens mindskes ved at indføre en lavere dosisgrænse i overensstemmelse med den tilgang, der er beskrevet i detaljer i kapitlet om dosering og behandlingsinterval. At eliminere doser, der er under individuelle tærskelværdier, for hvilke der ikke er påvist nogen virkning, selv for de mest følsomme målpatogener hos de forskellige måldyrearter, ville være en væsentlig forbedring med hensyn til risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens.

Desuden er sletning af 48 timers behandlingsintervaller for andre måldyrearter end heste en yderligere forbedring med henblik på risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens Ved at sikre tilstrækkelige

dosisintervaller er det mere sandsynligt, at relevante vævskoncentrationer over MIC nås i tilstrækkelig lang tid.

Risikoen for resistensudvikling anses for at være reduceret ved gennemførelse af en behandlingsvarighed på 3-7 dage. For det første ville risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens efter behandlingssvigt på grund af utilstrækkelig behandlingsvarighed blive minimeret. Desuden ville det forhindre langvarige behandlinger på over 7 dage, som øger tilførslen af antimikrobielle stoffer til miljøet, f.eks. spildevand, og som fremmer resistensudvikling. Hertil kommer, at langvarig behandling, der er nødvendig på grund af nedsat følsomhed af behandlede patogener, fremmer udviklingen af antimikrobiel resistens; behandlingsvarigheden bør derfor altid begrænses til det nødvendige minimum.

Benefit/risk-forhold

Direkte terapeutisk fordel

Benzylpenicillin er et smalspektret førstevalgsantibiotikum, der tilhører AMEG-kategori D. Det er mest aktivt mod grampositive bakterier men har begrænset aktivitet mod gramnegative bakterier. Veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, er i årtier blevet anvendt til kvæg, heste, får, geder, grise, hunde og katte til effektivt at behandle en lang række infektioner forårsaget af bakterier, der er følsomme for benzylpenicillin og angriber forskellige organsystemer.

Yderligere fordele

Veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain er veltolererede og forårsager for det meste kun lette lokale reaktioner på injektionsstedet og ingen alvorlige systemiske bivirkninger hos måldyrearterne.

Antimikrobiel resistens over for benzylpenicillin er velbeskrevet. Flere målpatogener, navnlig grampositive bakterier, er imidlertid fortsat følsomme over for benzylpenicillin.

Risikovurdering

Kvalitet og brugersikkerhed er ikke omfattet af denne indbringelsesprocedure og er derfor ikke blevet specifikt vurderet.

For nogle af de lægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, er der fundet en risiko forbundet med tegn på et uhensigtsmæssigt doseringsregime, dvs. for lave doser, for korte og også for lange behandlingsvarigheder, og for lange behandlingsintervaller knyttet til indikationerne.

Risikoen for et uhensigtsmæssigt doseringsregime er forbundet med øget risiko for udvikling af antimikrobiel resistens. Med hensyn til sidstnævnte blev der fundet specifikke målpatogener med erhvervet resistens, lav følsomhed eller endog iboende resistens.

Desuden blev der fundet indikationer, som ikke er i overensstemmelse med den aktuelle videnskabelige viden.

Bortset fra systemiske toksiske virkninger hos unge smågrise blev der ikke fundet andre risici vedrørende sundheden hos måldyrearterne.

Der er fundet en potentiel risiko for forbrugersikkerheden med hensyn til tilbageholdelsestider for produkter, for hvilke behandlingsvarigheden forlænges op til 7 dage.

For produkter, der anvendes til katte, hunde, heste, geder, og for de fleste indikationer for får er eksponeringen af miljøet lav, og der forventes derfor ingen risiko for miljøet. Som følge af højere

eksponering kan der teoretisk set være en potentiel risiko for miljøet ved produkter, der anvendes hos kvæg og grise og ved klovspalteforrådnelse hos får.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Risiciene knyttet til virkning og til udvikling af antimikrobiel resistens vil blive afbødet ved, at grænsen for minimumsdosering justeres til 10 mg/kg kropsvægt hos kvæg, får, geder og grise, 12 mg/kg kropsvægt hos heste, 20 mg/kg kropsvægt hos hunde og katte, samt ved, at 48-timers doseringsintervaller slettes for alle måldyrearter undtagen heste, og for heste, såfremt doseringen er under 20 mg/kg kropsvægt, samt ved, at behandlingsvarigheden harmoniseres til 3-7 dage for alle produkter.

Andre risikostyringsforanstaltninger er fjernelse af visse indikationer og flere målpatogener, samt advarsler i produktinformationen, der påpeger resistens eller nedsat følsomhed hos bestemte målpatogener.

Indikationer og målpatogener, som ikke er i overensstemmelse med den aktuelle videnskabelige viden eller den gældende nomenklatur, skal henholdsvis omformuleres og slettes.

Den sikkerhedsrelaterede risiko hos unge smågrise vil blive afhjulpet ved indsættelse af en advarsel i produktinformationen.

Risikoen for forbrugeren, når den maksimale behandlingsvarighed er harmoniseret til 7 dage, vil blive håndteret ved at tilføje endnu en tilbageholdelsestid for spiseligt væv. Den første tilbageholdelsestid er den, der allerede er fastsat for den oprindeligt godkendte indikation, mens den anden finder anvendelse ved forlængelse af behandlingsvarigheden fra 3 eller 5 dage til 7 dage og tillægger en yderligere sikkerhedsmargin på 2 dage. Desuden afgjorde CVMP, at det ikke er nødvendigt at ændre tilbageholdelsestiderne for mælk af hensyn til forbrugersikkerheden.

Der vil ikke blive medtaget yderligere risikobegrænsende foranstaltninger til at beskytte miljøet, da miljørisikoen ikke er blevet vurderet inden for rammerne af denne indbringelse, idet der allerede findes visse produkter på markedet med en behandlingsvarighed på 7 dage eller mere uden dokumenteret sikkerhedsrisiko. Eventuelle risikobegrænsende foranstaltninger i eksisterende produkter vil blive opretholdt.

Vurdering af det samlede benefit/risk-forhold

Injicerbare produkter indeholdende benzylpenicillinprocain anses for at være effektive lægemidler mod forskellige sygdomskomplekser forårsaget af følsomme bakterier hos måldyrearterne kvæg, får, geder, heste, svin, hunde og katte. Benzylpenicillin er et antibiotikum i AMEG-kategori D og bør anvendes som førstevalgsbehandling, når det er muligt.

Som ethvert andet antibiotikum bør benzylpenicillin anvendes forsvarligt og kun ved medicinsk behov. Desuden bør man undgå enhver unødvendig brug, for lange behandlingsperioder og underdosering som angivet af AMEG.

For nogle produkter omfattet af denne indbringelse viste vurderingen af dosering, dosisinterval og behandlingsvarighed for lave doser, både for korte og for lange behandlingsvarigheder, og for lange behandlingsintervaller. Derfor skal doseringsregimet for disse produkter tilpasses for at sikre effektiv anvendelse til de foreslåede indikationer ved samtidig at minimere risikoen for udvikling af antimikrobiel resistens. Desuden er der behov for at revidere indikationerne for veterinærlægemidler, navnlig med hensyn til den aktuelle følsomhedssituation for målpatogenerne.

Behandlingsvarigheden er blevet yderligere vurderet med hensyn til de risici, der er forbundet med sikkerheden for måldyrearterne og miljøet og for forbrugersikkerheden i forbindelse med tilbageholdelsestiderne. Benefit risk-forholdet forbliver uændret hvad angår sikkerheden for

måldyrearterne og miljøet. Hvad angår tilbageholdelsestider, blev de foreslåede supplerende tilbageholdelsestider for spiselige væv samt opretholdelse af de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider for mælk anset for at sikre forbrugersikkerheden.

Konklusion om benefit/risk-forholdet

Efter at have gennemgået begrundelsen for indbringelsen og de data, som markedsføringstilladelsesindehaverne har fremlagt, konkluderede CVMP, at det overordnede benefit/risk-forhold for de pågældende produkter fortsat er positivt, med forbehold af de anbefalede ændringer, der er angivet i produktinformationen (jf. bilag III).

Begrundelse for ændringen af produktinformationen (produktresumé, etikettering og indlægsseddel)

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP har behandlet indbringelsesproceduren i henhold til artikel 82 i forordning (EU) 2019/6 for veterinærlægemidler, der indeholder benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof i form af injektionsvæske, suspension, til intramuskulær og subkutan administration.
- CVMP har gennemgået de foreliggende data til støtte for indikationer, dosering (herunder doseringsinterval), behandlingsvarighed, depletion af restkoncentrationer, miljørisiko, sikkerhed for måldyreartern og risiko for antimikrobiel resistens i forhold til folkesundheden.
- CVMP bemærkede, at veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain har været godkendt i årtier under tidligere lovgivningsmæssige og videnskabelige rammer.
- CVMP fandt, at benzylpenicillinprocain er et antimikrobielt middel med et snævert virkningsspektrum og en bred sikkerhedsmargin, som stadig generelt er effektivt mod en række almindelige sygdomme hos fødevareproducerende dyr. CVMP anså det for vigtigt at give praktiserende dyrlæger de nødvendige værktøjer til korrekt anvendelse af benzylpenicillinprocain som et førstevalgs antimikrobielt middel, i overensstemmelse med AMEG's anbefalinger og retningslinjer og nationale politikker.
- På baggrund af ovenstående betragtninger og på grundlag af de foreliggende data konkluderede CVMP, at indikationer og doseringsregimer (dosering og behandlingsvarighed) for de pågældende veterinærlægemidler bør revideres.
- For produkter, hvis doseringsregime er ændret, konkluderede CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra behandlede dyr også bør tillægges en sikkerhedsmargin på 2 dage af hensyn til forbrugernes sikkerhed. CVMP fandt, at tilbageholdelsestiderne for mælk i forvejen giver tilstrækkelig sikkerhed for forbrugerne og ikke behøver ændres.
- CVMP fandt det hensigtsmæssigt at medtage yderligere oplysninger i produktinformationen om benzylpenicillinprocains virkemåde og målpatogenernes aktuelle følsomhed til støtte for effektiv anvendelse af de pågældende produkter til specifikke indikationer.

CVMP's udtalelse

CVMP fandt derfor, at benefit/risk-forholdet for veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof i form af suspensioner til intramuskulær og subkutan injektion fortsat er positivt med forbehold af ændringerne af produktinformationen som beskrevet i bilag III.

CVMP anbefalede derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for veterinærlægemidler indeholdende benzylpenicillinprocain som eneste virksomme stof i form af suspensioner til injektion.

Bilag III

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Bemærk:

Disse ændringer af de relevante punkter i produktinformationen er en følge af en henvisningssag.

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Den eksisterende produktinformation skal ændres (ved indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler den vedtagne ordlyd som anført nedenfor, udelukkende for intramuskulær og subkutan administration.

A. Produktresumé

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til (QRD-skabelonv9.0) / **4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til** (QRD-skabelonv8.2)

Følgende patogener slettes, hvor det er relevant:

Alle arter, der tilhører ordenen Enterobacterales, navnlig *Salmonella* spp., *Escherichia coli* og *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., navnlig *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arter tilhørende *Staphylococcus intermedius*-gruppen, navnlig *S. intermedius* og *S. pseudintermedius*
Beta-lactamase-producerende *Staphylococcus* spp.

Det ikke relevante overstreges.

- Enhver indikation for salmonellose.
- "Kværke" hos alle dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, undtagen heste.
- "Tilbageholdt efter fødslen" hos alle dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, undtagen heste.

Erstat, hvis relevant:

- "Staphylococcus aureus (resistent over for penicillin G)" med "Staphylococcus aureus".
- "Tilbageholdt efter fødslen" med "Forebyggelse af akut septisk metritis forårsaget af tilbageholdt placenta" hos heste.

Revidér, hvor det er relevant, følgende nomenklatur:

"*Glaesserella parasuis*" i stedet for "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stedet for "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stedet for "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*",

"*Corynebacterium pyogenes*".

3.4 Særlige advarsler (QRD-skabelonv9.0) / **4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til** (QRD-skabelonv8.2)

Der tilføjes følgende anvisning for alle veterinærlægemidler:

Efter absorption trænger benzylpenicillin dårligt gennem biologiske membraner (f.eks. blod-hjernebarrieren), da det er ioniseret og har ringe fedtopløselighed. Anvendelse af produktet til behandling af meningitis eller CNS-infektioner forårsaget af f.eks. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes* er muligvis ikke effektiv. Benzylpenicillin trænger desuden dårligt ind i pattedyrceller, og produktet kan derfor tænkes at have ringe effekt til behandling mod intracellulære patogener som *Listeria monocytogenes*.

Der tilføjes følgende ordlyd, alt efter hvad der er relevant, under hensyntagen til de målpato­gener, der er godkendt for måldyrearterne i de enkelte markedsføringstilladelser:

Der er indberettet forhøjede MIC-værdier eller bimodale fordelingsprofiler, der tyder på erhvervet resistens, for følgende bakterier:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., der forårsager MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. og *S. suis* hos grise
- *Fusobacterium necrophorum*, der forårsager metritis og *Mannheimia haemolytica* (kun i nogle medlemsstater), samt *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* og *Trueperella pyogenes* hos kvæg
- *S. aureus*, koagulasenegative Stafylokokker og *Enterococcus* spp. hos hunde
- *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus felis* hos katte.

Brug af veterinærlægemidlet kan have manglende klinisk virkning ved behandling af infektioner forårsaget af disse bakterier.

3.6 Bivirkninger (QRD-skabelon.0) /

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

(QRD-skabelonv8.2)

For alle veterinærlægemidler, der er godkendt til anvendelse hos smågrise, tilføjes følgende ordlyd:

Der er iagttaget systemiske toksiske virkninger hos smågrise, som er forbigående, men kan være potentielt dødelige, navnlig ved højere doser.

3.9 Administrationsveje og dosering (QRD-skabelonv9.0) / **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

(QRD-skabelonv8.2)

Den gældende anbefaling for behandlingsvarighed erstattes med følgende angivelse for alle veterinærlægemidler:

Behandlingsvarigheden er 3-7 dage.

Der tilføjes følgende anvisning for alle veterinærlægemidler:

Passende behandlingsvarighed bør vælges på grundlag af det behandlede dyrs kliniske behov og individuelle restitutionsstatus. Der bør tages hensyn til målvævet's tilgængelighed og målpato­genets karakteristika.

Hvor det er relevant, slettes enhver henvisning til et behandlingsinterval på 48 timer:

- hos andre dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, bortset fra heste,
- hvis dosis til heste er under 20 mg/kg kropsvægt.

I tilfælde, hvor der er en godkendt lavere dosis, erstattes den nedre dosisgrænse med:

10 mg/kg kropsvægt til kvæg, får, geder og svin

12 mg/kg kropsvægt til heste

20 mg/kg kropsvægt til hunde og katte.

Specifikke doseringsanbefalinger, der er højere end de ovenfor anførte, og dosisintervaller bør opretholdes.

3.12 Tilbageholdelsestid(er) (QRD-skabelonv9.0) / **4.11 Tilbageholdelsestid(er)** (QRD skabelon v8.2)

Tilbageholdelsestiderne for kød og indmad ændres som følger:

[Dyreart]

Kød og indmad: x dage^[1] for behandlingsvarighed <3 dage> <3-5 dage>^[2]
y dage^[3] for behandlingvarighed <4-7 dage> <6-7 dage>^[4]

^[1] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage

^[2] oprindeligt godkendt behandlingsvarighed

^[3] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage + sikkerhedsmargin på 2 dage

^[4] forlænget behandlingsvarighed fra 3 eller 5 dage til 7 dage

[tekst]: Oplysninger, der skal udfyldes

<tekst>: Muligheder, der skal vælges, hvis det er relevant

4.2 Farmakodynamiske oplysninger (QRD-skabelonv9.0) / **5.1 Farmakodynamiske egenskaber** (QRD-skabelonv8.2)

Følgende ordlyd tilføjes for alle veterinærlægemidler:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, de fleste *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. og *Pseudomonas* spp. samt beta-lactamaseproducerende *Staphylococcus* spp. er resistente.

Det ikke relevante overstreges.

Eventuelle målbakterier, der er til stede i dette afsnit, men som ikke er nævnt i indikationen.

Følgende patogener slettes, hvor det er relevant:

Alle arter, der tilhører ordenen Enterobacterales, navnlig *Salmonella* spp., *Escherichia coli* og *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., navnlig *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arter tilhørende *Staphylococcus intermedius*-gruppen, navnlig *S. intermedius* og *S. pseudintermedius*

Beta-lactamase-producerende *Staphylococcus* spp.

Erstat, hvis relevant:

"*Staphylococcus aureus* (resistent over for penicillin G)" med "*Staphylococcus aureus*".

Revidér følgende nomenklatur, hvor det er relevant:

"*Glaesserella parasuis*" i stedet for "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stedet for "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stedet for "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*",

"*Corynebacterium pyogenes*".

B. Etikettering

Ydre emballage

7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER) (QRD-skabelonv9.0) / **8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)** (QRD-skabelonv8.2)

Tilbageholdelsestiderne for kød og indmad ændres som følger:

[Dyreart]

Kød og indmad: x dage^[1] for behandlingsvarighed <3 dage> <3-5 dage>^[2]
y dage^[3] for behandlingvarighed <4-7 dage> <6-7 dage>^[4]

^[1] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage

^[2] oprindeligt godkendt behandlingsvarighed

^[3] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage + sikkerhedsmargin på 2 dage

^[4] forlænget behandlingsvarighed fra 3 eller 5 dage til 7 dage

[tekst]: Oplysninger, der skal udfyldes

<tekst>: Muligheder, der skal vælges, hvis det er relevant

Den indre emballage

5. TILBAGEHOLDELSESTIDER (QRD-skabelonv9.0) / **5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)** (QRD-skabelonv8.2)

Tilbageholdelsestiderne for kød og indmad ændres som følger:

[Dyreart]

Kød og indmad: x dage^[1] for behandlingsvarighed <3 dage> <3-5 dage>^[2]
y dage^[3] for behandlingvarighed <4-7 dage> <6-7 dage>^[4]

^[1] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage

^[2] oprindeligt godkendt behandlingsvarighed

^[3] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage + sikkerhedsmargin på 2 dage

^[4] forlænget behandlingsvarighed fra 3 eller 5 dage til 7 dage

[tekst]: Oplysninger, der skal udfyldes

<tekst>: Muligheder, der skal vælges, hvis det er relevant

C. Indlægsseddel

4. Terapeutiske indikationer (QRD-skabelonv9.0) / **4. INDIKATIONER** (QRD-skabelonv8.2)

Følgende patogener slettes, hvor det er relevant:

Alle arter, der tilhører ordenen Enterobacterales, navnlig *Salmonella* spp., *Escherichia coli* og *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., navnlig *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arter tilhørende *Staphylococcus intermedius*-gruppen, navnlig *S. intermedius* og *S. pseudintermedius*
Beta-lactamase-producerende *Staphylococcus* spp.

Det ikke relevante overstreges.

- Enhver indikation for salmonellose.
- "Kværke" hos alle dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, undtagen heste.
- "Tilbageholdt efter fødslen" hos alle dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, undtagen heste.

Erstat, hvis relevant:

- "*Staphylococcus aureus* (resistent over for penicillin G)" med "*Staphylococcus aureus*".
- "Tilbageholdt efter fødslen" med "Forebyggelse af akut septisk metritis forårsaget af tilbageholdt placenta" hos heste.

Revidér følgende nomenklatur, hvor det er relevant:

"*Glaesserella parasuis*" i stedet for "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stedet for "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stedet for "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*",

"*Corynebacterium pyogenes*".

6. Særlige advarsler (QRD-skabelonv9.0) / 12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER (QRD-skabelonv8.2)

Særlige advarsler: (QRD-skabelonv9.0)/Særlige advarsler for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til: (QRD-skabelonv8.2)

Der tilføjes følgende anvisning for alle veterinærlægemidler:

Efter absorption trænger benzylpenicillin dårligt gennem biologiske membraner (f.eks. blod-hjernebarrieren), da det er ioniseret og har ringe fedtopløselighed. Anvendelse af produktet til behandling af meningitis eller CNS-infektioner forårsaget af f.eks. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes* er muligvis ikke effektiv. Benzylpenicillin trænger desuden dårligt ind i pattedyrceller, og produktet kan derfor tænkes at have ringe effekt til behandling mod intracellulære patogener som *Listeria monocytogenes*.

Der tilføjes følgende ordlyd, alt efter hvad der er relevant, under hensyntagen til de målpatogether, der er godkendt for måldyrearterne i de enkelte markedsføringstilladelser:

Der er indberettet forhøjede MIC-værdier eller bimodale fordelingsprofiler, der tyder på erhvervet resistens, for følgende bakterier:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., der forårsager MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. og *S. suis* hos grise
- *Fusobacterium necrophorum*, der forårsager metritis, og *Mannheimia haemolytica* (kun i nogle medlemsstater), samt *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* og *Trueperella pyogenes* hos kvæg
- *S. aureus*, koagulasenegative Stafylokokker og *Enterococcus* spp. hos hunde
- *Staphylococcus aureus* og *Staphylococcus felis* hos katte.

Brug af veterinærlægemidlet kan have manglende klinisk virkning ved behandling af infektioner forårsaget af disse bakterier.

7. Bivirkninger (QRD-skabelonv9.0) / **6. BIVIRKNINGER** (QRD-skabelonv8.2)

For alle veterinærlægemidler, der er godkendt til anvendelse hos smågrise, tilføjes følgende ordlyd:

Der er hos smågrise observeret systemiske toksiske virkninger, som er forbigående, men kan anses for at være potentielt dødelige, navnlig ved højere doser.

8. Dosering for hver dyreart, administrationsveje og administrationsmåde (QRD-skabelonv9.0) / **8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSE(S)VEJ(E)** (QRD-skabelonv8.2)

Den gældende anbefaling for behandlingsvarighed erstattes med følgende angivelse for alle veterinærlægemidler:

Behandlingsvarigheden er 3-7 dage.

Der tilføjes følgende anvisning for alle veterinærlægemidler:

Passende behandlingsvarighed bør vælges på grundlag af det behandlede dyrs kliniske behov og individuelle restitutionsstatus. Der bør tages hensyn til målvævet's tilgængelighed og målpatoget's karakteristika.

Hvor det er relevant, slettes enhver henvisning til et behandlingsinterval på 48 timer:

- hos andre dyrearter, som lægemidlet er beregnet til, bortset fra heste
- hvis dosis til heste er under 20 mg/kg kropsvægt.

I tilfælde, hvor der er en godkendt lavere dosis, erstattes den nedre dosisgrænse med:

10 mg/kg kropsvægt til kvæg, får, geder og svin

12 mg/kg kropsvægt til heste

20 mg/kg kropsvægt til hunde og katte.

Specifikke doseringsanbefalinger, der er højere end de ovenfor anførte, og dosisintervaller bør opretholdes.

10. Tilbageholdelsestider (QRD-skabelonv9.0) / **10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)** (QRD-skabelonv8.2)

Tilbageholdelsestiderne for kød og indmad ændres som følger:

[Dyreart]

Kød og indmad: x dage^[1] for behandlingsvarighed <3 dage> <3-5 dage>^[2]

y dage^[3] for behandlingvarighed <4-7 dage> <6-7 dage>^[4]

^[1] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage

^[2] oprindeligt godkendt behandlingsvarighed

^[3] oprindeligt godkendt tilbageholdelsestid i dage + sikkerhedsmargin på 2 dage

^[4] forlænget behandlingsvarighed fra 3 eller 5 dage til 7 dage

[tekst]: Oplysninger, der skal udfyldes

<tekst>: Muligheder, der skal vælges, hvis det er relevant