

ANHANG I: NAMENSLISTE DER TIERARZNEIMITTEL AUF BENZATHIN-BENZYL PENICILLINBASIS, DIE FÜR DIE VERWENDUNG BEI ZUR LEBENSMITTELERZEUGUNG GENUTZTEN ARTEN BESTIMMT SIND, UND INHABER DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN EU MITGLIEDSSTAATEN, ISLAND UND NORWEGEN

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Österreich	Duphaphen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Belgien	Peni-Kel L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Kela Laboratória N.V.	St Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Retardpen	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	V.M.D. N.V.	Berendonk 74 B-2370 Arendonk Belgium
	Emdopen 150+150 L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine hydrochloride 20 mg/ml	Emdoka bvba	J. Lijzenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium
	Duplocilline L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet Belgium	Raghen Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphaphen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Dänemark	Duplocillin Vet	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International bv	Wim de Körverstraat 35, P.O. Box 31 NL-5830 AA - Boxmeer The Netherlands
Finnland	Duplocillin LA vet inj (150 mg/ml)	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet Oy	Tuupakantie 7 A FIN-01740 Vantaa Finland

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Frankreich	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Deutschland	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripen Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Griechenland	Fatromiycine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Irland	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Italien	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	<u>Liquicil 5 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 20 + 20:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 50 + 50:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy
	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	<u>Srength: 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml <u>Strength 3 + 2.5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml <u>Strength 6 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Italien (Fortsetzung)	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	<u>Flacone 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 3 + 3:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 6 + 6:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 10 + 10:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy
	Gentaplust	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Luxemburg	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Niederlande				
Portugal	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal
	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Spanien	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypyridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Spanien (Fortsetzung)	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Schweden				

Mitgliedsstaat	Handelsname	Stärke	Firmenname	Adresse
Vereinigtes Königreich	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Island	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Norwegen				

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DAS RUHEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

1. Einleitung

Benzylpenicillin ist ein bakterizides Antibiotikum mit einem Wirkungsspektrum gegen die meisten grampositiven Bakterien, gramnegativen Kokken und einige andere gramnegative Bakterien, Spirochäten und Aktinomyzeten. Gegen Penicillinase bildende Stämme ist es nicht wirksam. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) von Benzylpenicillin sind im Allgemeinen niedrig. Die In-vitro-MHKs für empfindliche Organismen liegen im Bereich von 0,06 µg/ml bis 0,125 µg/ml. Grampositive Bakterien sind empfindlicher als gramnegative. Die bakterizide Wirkung von Benzylpenicillin ist zeitabhängig (konzentrationsunabhängig). Daher müssen über einen Großteil des Dosierungsintervalls Serumspiegel über dem Breakpoint aufrecht erhalten werden.

Am 3. Oktober 2001 hat das Irish Medicines Board bei der EMEA ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Richtlinie 81/851/EWG des Rates, einschließlich Änderungen, bezüglich der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Benzathin-Benzylpenicillin enthaltenden injizierbaren Tierarzneimittel, die für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten bestimmt sind, beantragt. Im Nachgang zu einer Entscheidung des Irish Medicines Board, in Irland die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Benzathin-Benzylpenicillin enthaltenden injizierbaren Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Depot-Präparate) ruhen zu lassen, da nachgewiesen wurde, dass auch noch nach Ablauf der Wartezeit über die Rückstandshöchstmengen hinausgehende Benzylpenicillin-Rückstände in Geweben (Injektionsstellen) der behandelten Tieren verbleiben, wurde der CVMP damit befasst, sein Gutachten dazu abzugeben, ob die Wartezeit in Anbetracht der Daten über die Depletion von Rückständen von Benzathin-Benzylpenicillin und der zur Verfügung stehenden veröffentlichten Literatur über die Depletion von Benzathinpenicillin-Rückständen nach Verabreichung durch Injektion vom Standpunkt des Gemeinschaftsinteresses an der Wahrung der Verbrauchersicherheit aus verlängert werden sollte.

2. Festlegen von MRLs für Penicillin

Die gemeinsame Expertenkommission von FAO und WHO zu Lebensmittelzusätzen (Joint Expert Committee on Food Additives, JECFA) prüfte verschiedene Fälle von allergischen Reaktionen beim Menschen nach Verzehr von Lebensmitteln, die Rückstände von Penicillin enthielten. Außerdem wurden Berichte über weitere Fälle, die JECFA nicht vorlagen, in der veröffentlichten Literatur gemeldet. Es war offensichtlich, dass die allergischen Reaktionen von Penicillinrückständen verursacht wurden und dass einige dieser Reaktionen schwerwiegend waren.

Bei der Festlegung von MRLs für die Penicilline übernahm der CVMP den Ansatz von JECFA. Angesichts der Fälle von allergischen Reaktionen bei sehr niedrigen Dosen empfahl JECFA die tägliche Aufnahme von Benzylpenicillin aus Lebensmitteln so gering wie möglich zu halten, auf jeden Fall unter 30 µg. Der CVMP legte die MRLs derart fest, dass die Aufnahme durch den Verbraucher aus allen Lebensmitteln diese 30-µg-Grenze nicht überschreitet. Somit lagen die vom CVMP festgelegten MRLs bei 50 µg/kg für essbare Gewebe. Die Empfehlung basierte auf den Ergebnissen von Untersuchungen an Menschen, wobei JECFA sich darüber im Klaren war, dass diese akzeptable Tagesdosis (ADI) bei extrem sensiblen Personen das Risiko nicht absolut eliminiert. Daher basierte die ADI für Benzylpenicillin nicht auf einem No-observed-effect-level (NOEL) aus einer Langzeitstudie an den empfindlichsten Spezies, dem gebräuchlichsten Verfahren für die Festlegung von ADIs, das eine lebenslange Aufnahme der Substanz widerspiegeln würde. Stattdessen basierte die ADI auf einem Ansatz, bei dem die akuten allergischen Wirkungen von Benzylpenicillin beim Menschen berücksichtigt wurden, da diese als der relevanteste Faktor bei der Sicherheitsbeurteilung von Benzylpenicillin erachtet wurden.

3. Untersuchungen über die Depletion von Rückständen

Bei den vor 1990 an Rindern durchgeführten Rückstandsuntersuchungen kamen nicht validierte Bioassays zum Einsatz. Die Rückstände wurden mit wässrigen statt mit lösungsmittelbasierten Systemen aus den Geweben extrahiert. Die Verfahren enthielten keinen Deproteinierungsschritt und keinen Schritt zur Hydrolysierung von Benzathin-Benzylpenicillin zu Benzylpenicillin. Daher wurden die Rückstandsmengen wahrscheinlich unterschätzt. Ungeachtet dieser Defizite fanden sich in einer Studie 45 Tage nach der Verabreichung Rückstände von bis zu 246 µg/kg an der Injektionsstelle und in einer anderen Studie 56 Tage nach der letzten Verabreichung eines auf dem Markt befindlichen Präparats Rückstände von bis zu 678 µg/kg an der Injektionsstelle. Nach Aufdeckung der mit den Bioassays verbundenen Probleme wurden neue Studien mit geeigneteren Analysemethoden durchgeführt. In einer Studie fanden sich im Gewebe der Injektionsstelle zum letzten Zeitpunkt, 42 Tage nach der Behandlung, Rückstände von bis zu 2270 µg/kg (mehr als das 45fache der MRL von 50 µg/kg). In einer anderen Studie fanden sich im Gewebe der Injektionsstelle zum letzten Zeitpunkt, 50 Tage nach der Behandlung, Rückstände von bis zu 643 µg/kg (mehr als das 12fache der MRL). Die Rückstandskonzentrationen an der Injektionsstelle waren sehr variabel, was auf eine erhebliche Variation zwischen individuellen Tieren hindeutet; daher waren in einigen Studien keine zeitabhängigen Abnahmen der Rückstandskonzentrationen sichtbar. Keine der vorliegenden Studien kann als Grundlage zur Festlegung von Wartezeiten bei Rindern verwendet werden.

Bei den vor 1990 an Schweinen durchgeführten Untersuchungen der Depletion von Rückständen kamen nicht validierte Bioassays zum Einsatz. Die Rückstände wurden aus wässrigen statt aus lösungsmittelbasierten Systemen extrahiert, und die Verfahren enthielten keinen Deproteinierungsschritt und keinen Schritt zur Hydrolysierung von Benzathin-Benzylpenicillin zu Benzylpenicillin. Daher wurden die Rückstandsmengen wahrscheinlich unterschätzt. Ungeachtet dieser Defizite waren in einer Studie bis einschließlich zum letzten untersuchten Zeitpunkt (72 Tage) Rückstände oberhalb der MRL von 50 µg/kg im Gewebe der Injektionsstelle vorhanden. Neuere Studien wurden mit geeigneten Analysemethoden durchgeführt. In einer Studie fanden sich im Gewebe der Injektionsstelle zum letzten Zeitpunkt, 35 Tage nach der Behandlung, Rückstände von bis zu 122 µg/kg (mehr als Doppelte der MRL von 50 µg/kg). In einer anderen Studie fanden sich im Gewebe der Injektionsstelle zum letzten Zeitpunkt, 50 Tage nach der Behandlung, Rückstände von bis zu 279 µg/kg (mehr als das 5fache der MRL). Außerdem war die Größenordnung der Rückstände an der Injektionsstelle sehr variabel, was eine erhebliche Variation zwischen den individuellen Tieren hindeutet. In einigen Studien war keine klare Tendenz einer zeitabhängigen Abnahme der Rückstandskonzentrationen erkennbar. Keine der Studien kann als Grundlage zur Festlegung von Wartezeiten bei Schweinen verwendet werden.

Die vor 1990 an Schafen durchgeführten Untersuchungen der Depletion von Rückständen weisen dieselben Defizite auf wie die frühen Studien an Rindern und Schweinen, nämlich das Fehlen eines zufriedenstellenden Extraktionsverfahrens, das Fehlen des Deproteinisierungsschrittes und die Verwendung von nicht validierten Bioassays. Trotz dieser Defizite erwiesen sich die Rückstände im Gewebe an der Injektionsstelle als extrem variabel und anhaltend. In einer Studie lagen die Rückstände im Gewebe an der Injektionsstelle 42 Tage nach der Behandlung zwischen weniger als 3 µg/kg und 40 260 µg/kg (über dem 800fachen des MRL-Wertes). In einer neueren Studie wurden Rückstände im Bereich von 20,7 bis 649 µg/kg (über dem 12fachen des MRL-Wertes) 35 Tage nach der Behandlung (dem letzten Zeitpunkt) berichtet. Keine der Studien kann als Grundlage zur Festlegung von Wartezeiten bei Schafen verwendet werden.

Für die anderen Spezies, für die Zulassungen bestehen, wie Pferde, Ziegen und Geflügel, lagen dem CVMP keine Daten über die Depletion von Rückständen vor.

Keine der verfügbaren Untersuchungen über die Depletion von Rückständen stützte die derzeit in den Mitgliedstaaten für injizierbare Benzathin-Benzylpenicillin enthaltende Präparate, angewandte Wartezeiten.

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Gültige wissenschaftliche Daten, die die Wartezeiten für lang-wirksame injizierbare Tierarzneimittel mit Benzathin-Benzylpenicillin untermauern, liegen für die in der Europäischen Union zugelassenen Präparate nicht vor.

Die von CVMP-Mitgliedern und nationalen Behörden der Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellten Daten, Daten aus der Literatur sowie die Daten der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen durchgeführten Untersuchungen über die Depletion von Rückständen lassen vermuten, dass mit den derzeit zugelassenen Wartezeiten kein Rückgang der Rückstände an den Injektionsstellen auf Werte unter die Rückstandshöchstmenge (MRL) von 50 µg/kg für Benzylpenicillin gewährleistet wird.

Aufgrund des Fehlens von angemessenen Daten für die Festlegung von geeigneten Wartezeiten ist es vorsichtig, davon auszugehen, dass die Verbraucher nach der Anwendung von Benzathin-Benzylpenicillin in Depotpräparaten Benzylpenicillinrückständen oberhalb der MRL ausgesetzt werden. Diese Rückstände stellen eine Gefahr für die Verbraucher dar, insbesondere für solche, die gegenüber Penicillin sensibilisiert sind.

Nach Prüfung der Daten über die Depletion von Rückständen und der verfügbaren veröffentlichten Literatur zur Depletion der Rückstände von Benzylpenicillin bei Verabreichung mittels Injektion in Benzathinform gelangte der CVMP zu der Auffassung, dass es nicht möglich ist, auf der Grundlage der verfügbaren Daten Wartezeiten festzulegen.

Die Mitgliedstaaten können in Ausnahmefällen, wenn für eine Erkrankung keine zugelassenen Medikamente vorliegen, insbesondere um ein unnötiges Leiden der betroffenen Tiere zu vermeiden, die Verabreichung eines Tierarzneimittels, das in dem betroffenen Mitgliedstaat zur Anwendung bei anderen Tierspezies zugelassen ist, durch einen Tierarzt/eine Tierärztin oder unter seiner/ihrer direkten Verantwortung an ein Tier oder eine geringe Zahl von Tieren erlauben. In diesen Fällen sollen die Wartezeiten für Fleisch nicht unter 28 Tagen liegen. Der CVMP erachtete die geforderte Wartezeit von 28 Tagen als nicht ausreichend um sicherzustellen, dass die Rückstände an der Injektionsstelle auf einen Wert unter die MRL zurückgegangen sind. Daher muss, wenn die Verwendung dieser Präparate für Haustiere weiterhin erlaubt wird, eine absolute Kontraindikation für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten bestehen.

Für die Zwecke dieses Befassungsverfahrens wurde der CVMP ersucht, ein Gutachten im Hinblick auf die Wartezeiten zu erstellen. Daher wurde keine umfassende Beurteilung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Benzathin-Benzylpenicillin vorgenommen. Allerdings stellte der CVMP fest, dass die Plasmakonzentrationen von Benzylpenicillin für viele Organismen im Vergleich mit der In-vitro-MHK subtherapeutisch waren. Das Vorliegen von subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Antibiotika wird als wichtiger Faktor bei der Entstehung von Resistenzen angesehen. Der CVMP gelangte daher zu der Auffassung, dass, wenn angemessene Daten über die Depletion von Rückständen bereitgestellt werden, die die Festlegung von Wartezeiten erlauben würden, die Wirksamkeit der betroffenen Präparate bei den in derartigen Untersuchungen über die Depletion von Rückständen verabreichten Dosen bestätigt werden müsste.

5. Allgemeine Empfehlungen

Nach Prüfung der verfügbaren Daten über die Depletion von Rückständen und der veröffentlichten Literatur zur Depletion der Rückstände von Benzylpenicillin nach Verabreichung als Injektion in Benzathinform gelangte der CVMP zu folgender Auffassung:

- es war nicht möglich, aufgrund der verfügbaren Daten Wartezeiten festzulegen;
- mit den derzeit zugelassenen Wartezeiten kann nicht gewährleistet werden, dass die Rückstände an der Injektionsstelle nicht die MRL übersteigen;
- mit den derzeit zugelassenen Wartezeiten kann nicht gewährleistet werden, dass Lebensmittel, die von den behandelten Tieren gewonnen werden, keine Rückstände erhalten, die ein Gesundheitsrisiko für den Verbraucher darstellen;
- das Ruhen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle injizierbaren Tierarzneimittel auf Benzathin-Benzylpenicillinbasis, die für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten bestimmt sind, sollten angeordnet werden;
- die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und die Produktliteratur für alle injizierbaren Tierarzneimittel auf Benzathin-Benzylpenicillinbasis, die zur Verabreichung an Haustiere indiziert sind, sollten eine absolute Kontraindikation für die Verwendung bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Arten enthalten.
- Der CVMP sollte die Begründung für das Ruhen nach einem Jahr oder sobald dem Ausschuss neue Daten zur Bewertung vorgelegt werden, erneut prüfen.