

Anhang I
Verzeichnis der national zugelassenen Tierarzneimittel

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für Tiere	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Österreich	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Österreich	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für Tiere	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Österreich	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für Rinder, Schweine und Pferde	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Belgien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Belgien	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär
Belgien	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Belgien	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Bulgarien	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Bulgarien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär
Bulgarien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Kälber, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Zypern	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine (erwachse ne Tiere)	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Tschechische Republik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Tschechische Republik	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine, Hunde	Intramuskulär, subkutan
Tschechische Republik	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine (erwachse ne Tiere)	Intramuskulär
Tschechische Republik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan
Dänemark	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär
Dänemark	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Dänemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Dänemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Dänemark	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Dänemark	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär
Dänemark	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Dänemark	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Estland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär
Estland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Estland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektionssuspen- sion	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Finnland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Finnland	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Finnland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Finnland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Finnland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Frankreich	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Frankreich	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Frankreich	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Frankreich	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde	Intramuskulär, intramammär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Deutschland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine, Hunde	Intramuskulär
Deutschland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Deutschland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Deutschland	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Deutschland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Deutschland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Deutschland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Deutschland	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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Griechenland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Griechenland	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Griechenland	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Griechenland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Ungarn	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
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.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Ungarn	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
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.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Irland	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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Irland	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Irland	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Irland	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
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	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Italien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Italien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Lettland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan
Lettland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Lettland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Lettland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Litauen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiauléms ir arkliams	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan
Luxemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär
Luxemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Luxemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Luxemburg	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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine (erwachse ne Tiere)	Intramuskulär
Norwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan, intraperitoneal, intrasynovial, intrauterin

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Norwegen	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Norwegen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Norwegen	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizzkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Polen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär
Polen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Polen	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Polen	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen	Intramuskulär, subkutan
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Rumänien	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Rumänien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Rumänien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Rumänien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Slowakische Republik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Slowakische Republik	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspenszia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine (erwachse ne Tiere)	Intramuskulär
Slowenien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenszija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Slowenien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspenszija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Procain- Benzylpenicillin	297,7 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Spanien	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Spanien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, nicht der Lebensmit- telgewinn- ung dienende Pferde, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Schweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Ziegen, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Schweden	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Schweden	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Schweden	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Schweden	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Niederlande	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Niederlande	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Niederlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär
Niederlande	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Hunde, Katzen	Intramuskulär
Niederlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Schweine	Intramuskulär
Niederlande	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Hunde, Katzen	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Niederlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Niederlande	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	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Hunde, Katzen	Intramuskulär
Niederlande	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Procain- Benzylpenicillin	300,000 IU/ml	Injektions- suspension	Schweine, Ferkel, Hunde, Katzen	Intramuskulär
Niederlande	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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine (> 25 kg)	Intramuskulär
Niederlande	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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Niederlande	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich (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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Hunde, Katzen	Intramuskulär, subkutan
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich (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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Pferde, Schweine	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich (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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarten	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich (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	Procain- Benzylpenicillin	300 mg/ml	Injektions- suspension	Rinder, Schafe, Schweine	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Procain- Benzylpenicillin	30% w/v	Injektions- suspension	Rinder, Schweine	Intramuskulär, subkutan

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Produktinformation

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tierarzneimitteln, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension erhältlich sind (siehe Anhang I)

Einleitung

Procain-Benzylpenicillin ist ein Salz des Benzylpenicillins, das zur Gruppe der natürlichen Penicilline mit schmalen Wirkspektrum (β -Lactamase-empfindliche Penicilline, AMEG-Kategorie D) gehört. Procain-Benzylpenicillin-haltige Tierarzneimittel werden seit Jahrzehnten bei Rindern, Pferden, Schafen, Ziegen, Schweinen, Hunden und Katzen zur Behandlung einer Vielzahl von Infektionen angewendet, die durch Benzylpenicillin-empfindliche Bakterien verursacht werden und z. B. die Harnwege, die Atemwege oder das Fortpflanzungssystem betreffen.

β -Lactam-Antibiotika wie Penicillin verhindern die Bildung der Bakterienzellwand bei sich aktiv teilenden Bakterien, indem sie das Endstadium der Peptidoglykansynthese stören. Penicilline haben eine bakterizide Wirkung, verursachen jedoch nur eine Lyse von sich teilenden Bakterien. Bei grampositiven Bakterien verhindern die β -Lactame nicht nur die endgültige Vernetzung von Peptidoglykan, sondern stimulieren auch die Freisetzung von Lipoteichonsäure, was zu einer Suizidreaktion durch Abbau von Peptidoglykan durch Autolysine führt.

Bei den jüngsten dezentralisierten Verfahren, die gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG eingereicht wurden, wurde deutlich, dass die für Procain-Benzylpenicillin-haltige Tierarzneimittel geltende Behandlungsdauer in der EU nicht harmonisiert ist.

Deutschland wies darauf hin, dass für mehrere in der EU zugelassene Tierarzneimittel, welche Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension erhältlich sind, eine Behandlungsdauer von 1 bis 3 Tagen oder 3 bis 5 Tagen mit einer Injektion alle 24 Stunden empfohlen wird. Procain-Benzylpenicillin-haltige Tierarzneimittel, die in Deutschland mittels „rein“ nationaler Verfahren zugelassen sind, erfordern meist eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Tagen (Injektion alle 24 Stunden) ohne Obergrenze. Bei mehreren Tierarzneimitteln wird nach Abklingen der klinischen Symptome eine Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 2 Tagen empfohlen. Noch deutlicher wird diese Heterogenität bei Tierarzneimitteln, die für eine maximale Behandlungsdauer von 3, 4 oder 5 Tagen zugelassen sind, während andere Tierarzneimittel eine Mindestbehandlungsdauer von 3 oder 4 Tagen vorsehen.

Ausgehend von den verfügbaren Daten ist eine Behandlungsdauer von 1 bis 3 Tagen möglicherweise nicht mehr angemessen, um eine wirksame Behandlung bei allen beanspruchten Anwendungsgebieten zu gewährleisten. Die veröffentlichte Literatur (z. B. Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³), die nahelegt, dass die erforderliche Mindestbehandlungsdauer 3 Tage beträgt, jedoch auch eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein kann, verstärkt die Bedenken, dass eine Behandlungsdauer von weniger als 3 Tagen möglicherweise nicht ausreicht. Dies wird ferner durch die Tatsache gestützt, dass Benzylpenicillin eine zeitabhängige antimikrobielle Substanz ist, d. h. der entscheidende Faktor für die pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Analyse ist $\%T > \text{MHK}$ (Zeitanteil in dem die Konzentration des Wirkstoffs die minimale Hemmkonzentration [MHK] der Zielbakterien überschreitet).

Darüber hinaus wird in mehreren Veröffentlichungen darauf hingewiesen, dass im Falle von Procain-Benzylpenicillin eine Behandlungsdauer von 5 Tagen oder länger erforderlich sein kann, so z. B. zur

¹ Smith, B.I.; Donovan, G.A.; Risco, C.; Littell, R.; Young, C.; Stanker, L.H.; 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).

Behandlung von Infektionen, die durch *Leptospira spp.* (Ross und Rentko, 2000⁴), *Clostridium spp.* (Greene, 1990⁵; Staempfli und Oliver, 1999⁶) oder *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷) verursacht werden.

Daher hielt es Deutschland für wichtig, dass eine ausreichend lange Behandlungsdauer vorgesehen wird, um eine wirksame Anwendung von Tierarzneimitteln, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten, zu gewährleisten und ein unnötiges Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen zu vermeiden.

Andererseits hielt es Deutschland ebenfalls für notwendig, die maximale Behandlungsdauer auf das therapeutisch erforderliche Maß zu beschränken, um eine unnötige Exposition von Tieren gegenüber Antibiotika zu vermeiden, das Risiko für Nebenwirkungen zu verringern, ein ebenso unnötiges Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen zu vermeiden und einen unerwünschten Eintrag von Penicillin in die Umwelt zu verhindern, was zu einem vermeidbaren Expositionsrisiko für die Verbraucher führt.

In Zusammenfassung war Deutschland der Auffassung, dass eine Überprüfung des Dosierungsschemas (d. h. Dosierung und Behandlungsdauer bei den einzelnen Zieltierarten) von Tierarzneimitteln, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension erhältlich sind, erforderlich ist, um eine sichere und wirksame Anwendung dieser Tierarzneimittel zu gewährleisten und ein unnötiges Risiko und ein unnötiges Risiko der Resistenzentwicklung für die Umwelt und den Verbraucher zu vermeiden..

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Damit der CVMP das Dosierungsschema bewerten kann, müssen zwei weitere Aspekte berücksichtigt werden: das Dosierungsintervall (das mit der Dosierung zusammenhängt und für ein antimikrobielles Mittel wie Penicillin, dessen Wirksamkeit von der Zeitdauer oberhalb der MHK abhängt, hochrelevant ist) und die Zielpathogene selbst, für die das Dosierungsschema angemessen sein muss.

Eine Reihe von Zulassungsinhabern legte firmeneigene präklinische und klinische Daten, Daten zur Empfindlichkeit der Zielpathogene gegenüber Procain-Benzylpenicillin, PK/PD-Modelle sowie veröffentlichte wissenschaftliche Literatur vor, um die Dosierungsschemata, die Anwendungsgebiete und die möglichen Auswirkungen auf die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen, die Verträglichkeit bei den Zieltieren sowie auf die Sicherheit von Umwelt und Verbraucher zu belegen.

Da die betroffenen Tierarzneimittel schon seit langem (seit den 1960er Jahren) zugelassen sind bzw. es sich um Generika handelt, sind die verfügbaren Daten spärlich und häufig veraltet. Aufgrund der Einschränkungen bei den verfügbaren Daten (Feldstudien sowie Dosisfindungs- und Dosisbestätigungsstudien) musste der CVMP seine Beurteilung der Wirksamkeit von Procain-Benzylpenicillin weitgehend auf den präklinischen Datensatz (insbesondere pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten) stützen. Während der Bewertung wurden vier Schritte unternommen:

1. In einem ersten Schritt wurde ein vereinfachter Ansatz verfolgt, um geeignete Zielbakterien und Anwendungsgebiete auszuwählen. Die in Pharmakokinetikstudien gemessenen maximalen Plasmakonzentrationen wurden herangezogen, um abzuschätzen, ob die erreichten Penicillin-Konzentrationen ausreichend hoch sein könnten, um die MHK der unterschiedlichen Zielbakterien

⁴ Ross, L.; Rentko, V. *Leptospirose*, in: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice* (Bonagura, J.); WB Saunders Company; Philadelphia; 13. Ausgabe; S. 308-310; 2000.

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

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

⁷ Kunesh, J. *Swine Erysipelas*, in: *Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice* (Howard, J.); WB Saunders Company; Philadelphia (USA); 4. Auflage; S. 395-396; 1999.

- abzudecken (d. h. $C_{\max} > \text{MHK}$). In der Folge wurde vorgeschlagen, die Zielbakterien, bei denen $C_{\max} > \text{MHK}$ nicht erfüllt ist, aus den Anwendungsgebieten zu streichen. Wenn erhöhte MHK-Werte oder bimodale Verteilungsprofile auf eine erworbene Resistenz bei spezifischen Bakterien hindeuteten, wurden diese Zielpathogene in den Anwendungsgebieten beibehalten. Es wurde jedoch vorgeschlagen, einen entsprechenden Warnhinweis in Abschnitt 3.4 (QRD-Template v.9)/Abschnitt 4.4 (QRD-Template v.8.2) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie in den entsprechenden Abschnitt der Packungsbeilage aufzunehmen.
- Um die Dosierung und die Behandlungsintervalle zu beurteilen, wurde bei dem gewählten Ansatz eine Plasma-Konzentrationschwelle von 0,06 µg/ml genutzt, die für die Zielpathogene mit höchster Empfindlichkeit gegenüber Penicillin angenommen wird und die für mindestens 50 % des Dosierungsintervalls ($50 \% T > \text{MHK}$) überschritten werden musste. Dieser Ansatz wurde verwendet, um Mindestdosierungen und maximale Behandlungsintervalle festzulegen und diejenigen Behandlungsstrategien auszuschließen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit selbst bei den empfindlichsten Zielbakterien scheitern würden.
 - In einem dritten Schritt wurde für die Festlegung der Behandlungsdauer hauptsächlich auf allgemeinen Grundsätzen und der Wirkungsweise von Procain-Benzylpenicillin zurückgegriffen. Berücksichtigt wurden auch die wenigen verfügbaren klinischen Studien, veröffentlichte wissenschaftliche Literatur und Daten aus der Humanmedizin. Es wurde eine harmonisierte Mindest- und Höchstdauer der Behandlung vorgeschlagen, bei der das Ziel, eine wirksame Behandlung für die Vielzahl von Anwendungsgebieten zu gewährleisten, gegen das Risiko der Resistenzentwicklung abgewogen wurde, unter Berücksichtigung der Grundsätze einer umsichtigen Anwendung.
 - Schließlich wurden auf Grundlage der vorgeschlagenen Änderungen der Liste der Anwendungsgebiete, des Dosierungsschemas und der Behandlungsdauer auch Überlegungen zu einer angemessenen Wartezeit für Tierarten, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zu den möglichen Auswirkungen auf die Verträglichkeit bei den Zieltierarten und zur Umweltverträglichkeitsprüfung der betroffenen Tierarzneimittel angestellt. Potenzielle Auswirkungen auf das Risiko einer Resistenzentwicklung wurden ebenfalls berücksichtigt.

Anwendungsgebiete

Die primären Informationsquellen, die in diesem Referral zur Beurteilung der Wirksamkeit von Procain-Benzylpenicillin in Bezug auf die zugelassenen Anwendungsgebiete der Tierarzneimittel herangezogen wurden, bestanden aus präklinischen Daten wie *In-vitro*-MHK-Daten und Penicillin-Plasmakonzentrationen nach Injektion von Procain-Benzylpenicillin, wie von verschiedenen Zulassungsinhabern vorgelegt.

Bei mehreren Zielpathogenen deuteten die vorgelegten MHK-Daten auf eine geringe Empfindlichkeit oder potenzielle (mikrobiologische) Resistenz gegen Benzylpenicillin hin. Dies spiegelt sich in erhöhten MHK-Werten oder bimodalen Verteilungsprofilen wider, die auf eine erworbene Resistenz hindeuten, die bei der Behandlung mit Benzylpenicillin zu einer mangelnden klinischen Wirksamkeit führen kann. Bei Rindern gilt dies für *Fusobacterium necrophorum*, das Metritis verursacht, *Mannheimia haemolytica* (ausgenommen Isolate finnischen Ursprungs), *Bacteroides spp.* und *Staphylococcus chromogenes*, bei Schweinen für *Staphylococcus spp.*, die MMA/PPDS verursachen, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus spp.* und *S. suis*, bei Hunden für *Staphylococcus aureus*, koagulase negative Staphylokokken und *Enterococcus spp.* sowie bei Katzen für *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus felis*. Weitere Zielpathogene mit erhöhten MHK-Werten wurden durch Fallberichte identifiziert. Daher werden resistente Subpopulationen von *Actinobacillus lignieresii* und *Trueperella pyogenes* bei Rindern vermutet. Der CVMP empfahl, Zielpathogene mit erhöhten MHK-Werten oder bimodalen Verteilungsprofilen, die auf eine erworbene Resistenz hindeuten, in den Anwendungsgebieten beizubehalten. Es wurde jedoch ein Warnhinweis zur Aufnahme in Abschnitt 3.4 (QRD-

Template v9.0)/Abschnitt 4.4 (QRD-Template v8.2) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels vorgeschlagen.

Enterobacterales, insbesondere *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* und *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis*, die meisten *Campylobacter spp.*, *Nocardia spp.* und *Pseudomonas spp.*, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*, sowie β -Lactamase produzierende *Staphylococcus spp.* sind von Natur aus resistent gegen Benzylpenicillin. Der CVMP empfahl daher, diese Erreger aus sämtlichen Anwendungsgebieten zu streichen. Entsprechende Informationen wurden in den Abschnitt Pharmakodynamik aufgenommen (Abschnitt 4.2 [QRD-Template v9.0]/Abschnitt 5.1 [QRD-Template v8.2] der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels).

Im Zusammenhang mit *B. bronchiseptica* und der *Staphylococcus intermedius* Gruppe, insbesondere *S. intermedius* und *S. pseudintermedius*, wurden monomodale Verteilungsprofile mit sehr hohen MHK-Werten berichtet. Da dies auf eine Resistenz der gesamten Population hindeutet, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Zielpathogene nicht wirksam mit Benzylpenicillin behandelt werden können. Der CVMP empfahl daher, diese ebenfalls aus den Anwendungsgebieten zu streichen.

Da Penicillin nur schlecht in den intrazellulären Raum eindringen kann, ist nicht zu erwarten, dass es in den Säugetierzellen in relevanten Konzentrationen vorhanden ist, um Infektionen behandeln zu können, die durch *Rickettsia spp.* verursacht werden, die obligat intrazelluläre gramnegative Bakterien sind. Daher empfahl der CVMP, *Rickettsia spp.* ebenfalls aus den Anwendungsgebieten zu streichen.

In Bezug auf nicht-obligat intrazelluläre Bakterien sowie Infektionen des zentralen Nervensystems empfahl der CVMP die Aufnahme eines Warnhinweises in Abschnitt 3.4/4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels aufzunehmen: „Nach der Resorption durchdringt Benzylpenicillin biologische Membranen (z. B. Blut-Hirn-Schranke) nur schlecht, da es ionisiert und schlecht lipidlöslich ist. Die Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Meningitis oder ZNS-Infektionen, die z. B. durch *Streptococcus suis* oder *Listeria monocytogenes* verursacht werden, ist möglicherweise nicht wirksam. Darüber hinaus diffundiert Benzylpenicillin nur schlecht in Säugetierzellen ein, sodass dieses Tierarzneimittel bei der Behandlung intrazellulärer Krankheitserreger, wie z. B. *Listeria monocytogenes*, möglicherweise nur geringe Wirkung zeigt.“

Schließlich empfahl der CVMP die Überarbeitung aller Anwendungsgebiete entsprechend der aktuellen Nomenklatur der Bakterien sowie die Streichung der Anwendungsgebiete „Druse“ da sie nur bei Pferden vorkommt und „Nachgeburtverhalten“ bei allen Zieltierarten mit Ausnahme vom Pferd. Darüber hinaus sollte „Nachgeburtverhalten“ bei Pferden durch „Vorbeugung akuter septischer Metritis, bedingt durch Nachgeburtverhalten“ ersetzt werden, um der aktuellen Terminologie zu entsprechen.

Dosierung und Behandlungsintervall

Es gibt eine Vielzahl von zugelassenen Dosierungen bzw. Dosisspannen von Procain-Benzylpenicillin bei den verschiedenen Zieltierarten. Die Dosierungen reichen von einer unteren Grenze von ca. 5 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und Pferden, 6 mg/kg Körpergewicht bei Schweinen, 7 mg/kg Körpergewicht bei Schafen, Hunden und Katzen bzw. 10 mg/kg Körpergewicht bei Ziegen bis hin zu maximal ca. 60 mg/kg Körpergewicht bei allen Zieltierarten.

Die meisten der von diesem Referral betroffenen Tierarzneimittel sind für Behandlungsintervalle von 24 Stunden zugelassen. Es gibt jedoch auch vier Tierarzneimittel, die für Behandlungsintervalle von 24 Stunden oder 48 Stunden zugelassen sind. All diese Präparate werden im Folgenden als „kurzwirksame“ Tierarzneimittel bezeichnet. Darüber hinaus gibt es einige lang wirkende Procain-Benzylpenicillin-haltige Tierarzneimittel, die für Rinder und Schweine zugelassen sind und bei denen eine Wiederholung der Behandlung nach 72 Stunden vorgesehen ist, wenn die Tiere zu diesem Zeitpunkt noch nicht genesen sind. Diese Tierarzneimittel wurden in die Bewertung einbezogen. Soweit

möglich, wurden Schlussfolgerungen zur Dosierung gezogen. Sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, beziehen sich die Berechnungen und Erläuterungen jedoch auf jene kurzwirksame Tierarzneimittel.

Insgesamt waren die klinischen Daten zur Wirksamkeit begrenzt und keiner der Zulassungsinhaber legte proprietäre Studiendaten zur Begründung der Dosis vor. Dennoch diskutierten mehrere Zulassungsinhaber die zugelassenen Dosisschemata in ihren Antworten kritisch und einige legten PK/PD-Modelle für einzelne Zieltierarten vor, für die entsprechende Daten vorlagen (Rinder und Schweine).

Bei Benzylpenicillin als zeitabhängigem Antibiotikum ist $T > \text{MHK}$ der PK/PD-Parameter, der am besten mit der klinischen Wirksamkeit korreliert. Abhängig von den Zielbakterien und in Übereinstimmung mit der veröffentlichten Literatur (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) sollten die Plasmaspiegel für 50-70 % des Dosierungsintervalls über der MHK liegen.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Verwendung von $T > \text{MHK}$ für 50-70 % des Dosierungsintervalls nicht geeignet ist, um als einziges Kriterium die Wirksamkeit der derzeitigen Dosierungen und Dosierungsintervalle in Bezug auf die zugelassenen Anwendungsgebiete und Zielpathogene sicherzustellen. Einerseits gibt es Mängel bei der Methodik selbst (z. B. fehlende Zielgewebekonzentrationen, Verteilungseffekt sowie Probleme mit der Qualität der verfügbaren Daten (z. B. veraltete Analysemethoden, fehlende Umrechnungsfaktoren). Andererseits fehlt zumindest ein Teil der erforderlichen Datenpunkte für mehrere Dosierungen und Zieltierarten. Darüber hinaus mangelt es für mehrere der in der Liste der Anwendungsgebiete aufgeführten Zielpathogene an MHK-Werten.

Ähnliche Gründe verhindern auch die Anpassung des von einem der Zulassungsinhaber vorgelegten Modellierungsansatzes.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der CVMP lediglich Mindestdosierungen und Höchstbehandlungsintervalle festlegen konnte, da die Bestimmung eines Dosisbereichs nicht möglich war. Auf diese Weise sollen Behandlungsstrategien ausgeschlossen werden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sogar bei den empfindlichsten Bakterien scheitern würden, um so das Risiko eines Behandlungsversagens aufgrund unzureichender Dosierung zu verringern. Dementsprechend wurde bei dem angewandten Ansatz ein Plasmakonzentrationsgrenzwert von 0,06 µg/ml verwendet, der für die empfindlichsten Zielpathogene angenommen wird. Dieser Wert wurde von verschiedenen Zulassungsinhabern vorgeschlagen, durch Bezugnahme auf Daten und Literatur untermauert und vom CVMP als annehmbar erachtet. Er sollte über einen Zeitraum von mindestens 50 % des Dosierungsintervalls (50 % $T > \text{MHK}$) abgedeckt sein. Auch wenn diese unteren Dosierungsgrenzen und maximalen Behandlungsintervalle auf der Grundlage von PK/PD-Erwägungen festgelegt werden, wurden sie für die vorliegende Beurteilung zusätzlich mit allen verfügbaren klinischen Daten abgeglichen. Dies geschah, um zu bestätigen, dass die klinischen Daten mit Blick auf eine geringere Dosis als die für die einzelnen Zieltierarten vorgeschlagene Mindestdosis bzw. mit Blick auf ein längeres als das vorgeschlagene Behandlungsintervall keine Wirksamkeit zeigten.

Auf der Grundlage der oben angeführten PK-Daten zu verschiedenen Dosierungen und Behandlungsintervallen wurden vom CVMP für die Procain-Benzylpenicillin-haltigen Präparate mit

⁸ Toutain, P.L.; del Castillo, J.R.; Bousquet-Mélou, A. *The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics*; Res Vet Sci; Oktober 2002; 73(2):105-14.

⁹ Turnidge, J.D. *The pharmacodynamics of beta-lactams*; Clin Infect Dis; Juli 1998; 27(1):10-22; doi: 10.1086/514622; PMID: 9675443.

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

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

kurzer Wirksamkeit für die verschiedenen Zieltierarten die folgenden unteren Dosierungsgrenzen und maximalen Behandlungsintervalle empfohlen:

Zieltierarten	Mindestdosierung	Maximales Dosierungsintervall
Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine	10 mg/kg	24 Stunden
Pferde	12 mg/kg 20 mg/kg	24 Stunden 48 Stunden
Hunde, Katzen	20 mg/kg	24 Stunden

Der Ausschuss empfahl außerdem, bei Tierarzneimitteln, die sowohl für ein 24-Stunden-Behandlungsintervall als auch für ein 48-Stunden-Behandlungsintervall zugelassen sind, die Option der Verlängerung des Behandlungsintervalls auf 48 Stunden für andere Zieltierarten als Pferde zu streichen. Die vorgelegten PK/PD-Daten sowie die klinischen Daten legten nahe, dass ein Dosierungsintervall von 24 Stunden und 48 Stunden bei der Behandlung von Pferden aller Voraussicht nach wirksam ist, sofern bei den behandelten Tieren alle 48 Stunden eine Mindestdosierung von 20 mg/kg Körpergewicht eingehalten wird.

Was schließlich die Benzyl-Penicillin-Formulierungen mit langer Wirkdauer betrifft, gibt es auf der Grundlage der verfügbaren Wirksamkeitsstudien und PK-Studien keine Belege, die zu der Annahme führen, dass ein 72-stündiges Dosierungsintervall in Verbindung mit einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und Schweinen unzureichend wäre. Daher bleiben die Dosierungsschemata für diese Tierarten unverändert.

Behandlungsdauer

Die zugelassenen Behandlungsdauern für Procain-Benzylpenicillin-Präparate, die von diesem Referral betroffen sind, lagen zwischen 1 Tag und einer nicht definierten Obergrenze. Darüber hinaus schien die angegebene Behandlungsdauer in mehreren Zusammenfassungen der Merkmale des Tierarzneimittels nicht eindeutig zu sein. Auch gab es einige Tierarzneimittel, für die die Behandlungsdauer nicht explizit angegeben wurde.

Es wurden keine präklinischen und sehr begrenzt klinische Daten vorgelegt, um eine Behandlungsdauer für Procain-Benzylpenicillin zu belegen.

Es wird aber davon ausgegangen, dass sich die erforderliche Dauer der Behandlung einer bestimmten Krankheit mit einem Tierarzneimitteln mit einem bestimmten Wirkstoff bei derselben Art der Anwendung nicht wesentlich unterscheidet. Da die Anwendungsgebiete der von diesem Referral betroffenen Tierarzneimittel größtenteils ähnlich sind, wird es daher als angemessen erachtet, die Behandlungsdauer für alle Tierarzneimittel zu harmonisieren. Angesichts der langen Liste der Krankheiten und Zielpathogene, für die Procain-Benzylpenicillin zugelassen ist, aber auch angesichts der breiten und sehr unspezifischen Anwendungsgebiete hielt es der CVMP für erforderlich, für die Behandlungsdauer eine Zeitspanne festzulegen. Eine solche Zeitspanne ermöglicht es dem verantwortlichen Tierarzt, die Behandlungsdauer an die klinischen Bedürfnisse und den individuellen Genesungsverlauf des Einzelfalls anzupassen. Außerdem wird sichergestellt, dass das breite Spektrum von Krankheitserregern, für die Procain-Benzylpenicillin zugelassen ist, angemessen behandelt werden kann, einschließlich hochempfindlicher Krankheitserreger und leichter Infektionen, die möglicherweise eine kürzere Behandlungsdauer erfordern, sowie einschließlich weniger sensibler Erreger und schwererer oder chronischer Infektionen, die möglicherweise eine längere Behandlung erfordern.

Bei der Prüfung der angemessenen unteren und oberen Grenzwerte für die Behandlungsdauer berücksichtigte der CVMP die folgenden allgemeinen Grundsätze: Angesichts der Tatsache, dass Benzylpenicillin ein zeitabhängiges Antibiotikum ist (d. h. die antibakterielle Wirkung korreliert mit dem Zeitraum, für den die Konzentration des „freien“ [ungebundenen] Wirkstoffes über der minimalen Hemmkonzentration [$f T > MHK$] des Erregers aufrechterhalten wird) und langsam wirkt, kann eine unzureichende Behandlungsdauer zu einem Behandlungsversagen führen. Dies wiederum kann das Risiko für die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen erhöhen, erstens aufgrund des Selektionsdrucks auf überlebende Bakterienpopulationen, die Penicillin ausgesetzt waren, und zweitens aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer erneuten Behandlung mit antimikrobiellen Tierarzneimitteln. Andererseits kann eine unnötig lange Behandlungsdauer das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, zu einem stärkeren Eintrag antimikrobieller Wirkstoffe in die Umwelt führen und das Risiko für die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen erhöhen. Darüber hinaus ist eine Obergrenze der Behandlungsdauer erforderlich, um die Verbraucherschutz zu gewährleisten.

Basierend auf der Wirkungsweise von Procain-Benzylpenicillin und aufgrund der verfügbaren Daten schlug der CVMP eine Untergrenze der Behandlungsdauer von 3 Tagen vor, da es keine klinischen Belege dafür gibt, dass eine kürzere Behandlung mit Benzylpenicillin für eines der beanspruchten Anwendungsgebiete wirksam ist. Darüber hinaus entspricht eine Behandlung von mindestens 3 Tagen den 72 Stunden, die von mehreren Zulassungsinhabern vorgeschlagen wurden.

Neben dieser Untergrenze von 3 Tagen war der CVMP der Auffassung, dass eine Beschränkung der maximalen Behandlungsdauer auf 7 Tage dem Rechnung trägt, dass einerseits die Notwendigkeit besteht, milde, akute, aber auch mittelschwere bis schwere Infektionen bis zur vollständigen Abheilung zu behandeln und andererseits die Wirksamkeit bei chronischen Infektionen reduziert ist.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass zwar eine Obergrenze von 7 Tagen vorgeschlagen wird, es jedoch im Ermessen (klinische Beurteilung) des behandelnden Tierarztes liegt, eine Behandlung früher zu beenden (z. B. nach 3 oder 5 Tagen), wenn der klinische Zustand des Tieres dies zulässt. Um den Bedenken Rechnung zu tragen, dass in der Praxis Tierarzneimittel generell 7 Tage lang angewendet werden könnten, sollte der verantwortliche Tierarzt bezüglich der angemessenen Behandlungsdauer beraten werden. Daher befürwortete der CVMP, in Abschnitt 3.9 (QRD-Template v9.0)/Abschnitt 4.9 (QRD-Template v8.2) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels entsprechende Empfehlungen aufzunehmen.

In Bezug auf die wenigen langwirksamen Procain-Benzylpenicillin-haltigen Präparate, die von diesem Referral betroffen sind, schlug der CVMP eine Behandlungsdauer von 1 bis 2 Anwendungen mit einem Behandlungsintervall von 72 Stunden vor. Diese Behandlungsdauer entspricht den 3-7 Tagen, die für kurzwirksame Procain-Benzylpenicillin-haltige Präparate vorgeschlagen werden, da lang wirkende Formulierungen im Durchschnitt für etwa 72 Stunden einen ausreichenden Plasmaspiegel erreichen.

Auswirkungen auf die Wartezeiten

Die Dauer der Behandlung kann einen Einfluss auf die Wartezeiten haben. Daher wurde es für diejenigen Tierarzneimittel, für die eine Verlängerung der maximalen Behandlungsdauer empfohlen wird, als notwendig erachtet, die möglichen Auswirkungen auf die Wartezeiten zu überprüfen. Für diejenigen Tierarzneimittel, für die eine Anpassung der Behandlungsdauer nicht als notwendig erachtet wird, wurde auch eine Überprüfung der Wartezeiten als nicht notwendig angesehen; diese bleiben unverändert zugelassen.

Die verfügbaren Rückstandsstudien sind heterogen hinsichtlich ihrer allgemeinen Qualität, der angewandten Dosierungen (6-30 mg Procain-Benzylpenicillin/kg Körpergewicht), der Behandlungsdauer (1-5 aufeinanderfolgende Tage im Abstand von 24 Stunden und zweimal in einem

Intervall von 72 Stunden im Falle eines langwirksames Tierarzneimittels), des Studiendesigns und der angewandten analytischen Prüfmethode. Außerdem sind die aus diesen Daten gezogenen Schlussfolgerungen zur Festlegung von Wartezeiten für identische Produkte, die in verschiedenen Mitgliedstaaten zugelassen sind, unterschiedlich, z. B. aufgrund der Hinzufügung unterschiedlicher Sicherheitszeitspannen. Obwohl derzeit zugelassene Wartezeiten auf der Grundlage von Daten festgelegt wurden, die möglicherweise nicht den aktuellen regulatorischen Vorgaben entsprechen, werden diese Wartezeiten nicht in Frage gestellt, da es in der langen Zeit, in der diese Tierarzneimittel auf dem Markt sind, keine Hinweise auf ein Risiko für den Verbraucher gab.

Für die Tierarzneimittel, deren Dosis angepasst wurde, musste der CVMP in Ermangelung eines Standarddatenpakets zur Festlegung sicherer Wartezeiten für die einzelnen Tierarzneimittel, die Gegenstand dieses Referrals sind, andere Ansätze in Betracht ziehen, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Eine Extrapolation von Wartezeiten für verschiedene Tierarzneimittel kann nur erwogen werden, wenn die Unterschiede in den Formulierungen, aber auch die Partikelgrößen und potenzielle Unterschiede in der Kristallisation verglichen und sorgfältig geprüft werden, was in diesem Referral nicht möglich war.

Es wurden zwar PK/PD- und physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK-)Modelle berücksichtigt, doch der CVMP erachtete die verfügbaren Modellierungsansätze nicht als geeignet um neue Wartezeiten im Rahmen dieses Referrals festzulegen.

Da keiner der oben beschriebenen Ansätze als geeignet angesehen wurde, um aktualisierte Wartezeiten festzulegen, stützte der CVMP seine Entscheidung auf pharmakokinetische Grundsätze und Kenntnisse über die Eigenschaften des Wirkstoffs Procain-Benzylpenicillin, gestützt durch sämtlicher verfügbaren Daten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verfügbaren Daten nicht auf eine systemische Akkumulation von Procain-Benzylpenicillin nach wiederholten Injektionen hinweisen. Dennoch hielt es der CVMP aufgrund der begrenzten Datenlage und der daraus resultierenden Unsicherheit für ratsam, die derzeit zugelassenen Wartezeiten um eine Sicherheitsspanne zu verlängern, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten. Daher sollten die zugelassenen Wartezeiten für Tierarzneimittel, deren maximale Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage verlängert wird, um eine Sicherheitsspanne von 2 Tagen verlängert werden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die genehmigten Wartezeiten als sicher für die entsprechende zugelassene Dosierung angesehen wurden – dies wird auch durch die Tatsache bestätigt, dass den EU-Mitgliedstaaten nach der Verwendung von Procain-Benzylpenicillin-haltigen Tierarzneimitteln in der zugelassenen Form keine größeren Verstöße gegen die Vorgaben für Rückstände von Penicillin in Lebensmitteln gemeldet wurden. Daher handelt es sich bei der Sicherheitsspanne lediglich um eine zusätzliche Vorsichtsmaßnahme.

In Bezug auf Milch gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten (für bis zu 5 Behandlungstage) zeigten, dass eine „Steady-State“-Penicillinkonzentrationen in der Milch nach dem zweiten Tag auftritt. Dementsprechend wären bei einer Behandlungsdauer von bis zu 7 Tagen bei gleicher Dosis keine erhöhten Penicillin-Rückstandskonzentrationen in der Milch zu erwarten und die Wartezeiten für Milch müssen nicht geändert werden, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Auswirkungen auf die Umweltverträglichkeit

Der CVMP aktualisierte die Berechnung der zu erwartenden Konzentration im Boden, um der vorgeschlagenen Behandlungsdauer von maximal 7 Tagen für Rinder, Schweine und Schafe (Moderhinke) widerzuspiegeln. Dabei wurden die Standardwerte und Berechnungen der CVMP-Leitlinie

zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln zur Unterstützung der VICH-Leitlinien GL6 und GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1) verwendet.

Bei den meisten zugelassenen Dosen überschreitet die PEC_{soil} bei Rindern, Schweinen und an Moderhinke erkrankten Schafen den Schwellenwert von 100 µg/kg. Dies ist die Konzentration, bei der laut VICH-Leitlinien ein potenzielles Risiko für die Umwelt besteht und die eine experimentelle Phase II Umweltrisikobewertung auslöst. Da keine Phase-II-Beurteilung verfügbar ist, konnte keine Schlussfolgerung über das Risiko (oder zum Nichtbestehen eines Risikos) von Procain-Benzylpenicillin für die Umwelt infolge der Anwendung bei Rindern, Schweinen und an Moderhinke erkrankten Schafen gezogen werden. Einige Tierarzneimittel, die in den Geltungsbereich dieses Referrals fallen, sind jedoch bereits mit einer Behandlungsdauer von 7 Tagen oder länger zugelassen. Die Anpassung der Behandlungsdauer für die verbleibenden Tierarzneimittel auf 7 Tage würde daher auf Feldebene nur zu denselben potenziellen Umweltrisiken führen, die derzeit nach der Anwendung bei Rindern, Schweinen oder Schafen (nur Moderhinke) durch die Verwendung der bereits mit einer Behandlungsdauer von 7 Tagen zugelassenen Produkte bestehen.

Der CVMP stellte fest, dass die bestehenden Tierarzneimittel mit einer Behandlungsdauer von mindestens 7 Tagen ursprünglich zugelassen wurden, bevor die Notwendigkeit einer Umweltverträglichkeitsprüfung gemäß den VICH-Leitlinien eingeführt wurde, und dass es daher unwahrscheinlich ist, dass das potenzielle Risiko für die Umwelt infolge der Anwendung dieser Tierarzneimittel bewertet wurde. Die Bewertung des Umweltrisikos zugelassener Tierarzneimittel war jedoch nicht Gegenstand dieses Referrals. Auch konnten für die bestehenden Tierarzneimittel, die bereits mit einer Behandlungsdauer von 7 Tagen zugelassen waren, keine konkreten Belege für ein etwaiges durch die Tierarzneimittel verursachtes Umweltrisiko gefunden werden.

Bei Pferden, Ziegen und den meisten Anwendungsgebieten bei Schafen ist unabhängig von der Behandlungsdauer ebenfalls keine weitere Risikobewertung erforderlich, da davon ausgegangen wird, dass nur einzelne Tiere behandelt werden und die Umweltexposition somit begrenzt ist.

Für Katzen und Hunde wird eine Umweltverträglichkeitsprüfung ebenfalls nicht als notwendig erachtet.

Auswirkungen auf die Verträglichkeit beim Zieltier

Von den Zulassungsinhabern wurde ein verhältnismäßig großer Datensatz zur Verträglichkeit beim Zieltier und zur lokalen Verträglichkeit vorgelegt, einschließlich Verträglichkeitsstudien und kombinierter Studien zur Untersuchung von Pharmakokinetik und/oder Rückständen und lokaler Verträglichkeit für alle Zieltierarten außer der Ziege.

Neben der Bereitstellung proprietärer Daten verwiesen die meisten Zulassungsinhaber auch auf veröffentlichte Literatur und legten eine umfassende Zusammenfassung vor, in der mögliche Bedenken hinsichtlich der Zieltierverträglichkeit adressiert wurden. Kurz gesagt ist trotz fehlender Studien zur Reproduktionstoxizität gut dokumentiert, dass Procain-Benzylpenicillin weder embryotoxisch noch mutagen oder karzinogen ist. Darüber hinaus sind laut der veröffentlichten Literatur abgesehen von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle andere Nebenwirkungen sehr selten. Die wenigen bekannten Nebenwirkungen gehören meist zum Hypersensitivitätskomplex, einschließlich allergischer Reaktionen jeglicher Art wie Atemnot, Ödeme oder Urtikaria.

Insgesamt kam der CVMP auf der Grundlage der vorgelegten Studien zu dem Schluss, dass systemische Nebenwirkungen sehr selten sind und Procain-Benzylpenicillin über eine große Sicherheitsspanne verfügt. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei verschiedenen Zieltierarten auf, waren jedoch meist nur leicht und transient.

In Bezug auf die Auswirkungen der vorgeschlagenen Änderungen auf die Zieltierverträglichkeit können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Die vorgeschlagenen Änderungen und die Streichung von Anwendungsgebieten bzw. Zielpathogenen würden die Zieltierverträglichkeit nicht beeinträchtigen.

Die Einführung einer Mindestdosierung von 10, 12 oder 20 mg/kg Körpergewicht bei den verschiedenen Zieltierarten würde keine Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit beim Zieltier aufwerfen.

Die verfügbaren Studien zur Zieltierverträglichkeit umfassten Einzelinjektionen von bis zu 40 mg/kg Körpergewicht und wiederholte Anwendungen von 30 mg/kg Körpergewicht bei Rindern, wiederholte Anwendungen von 30 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 5 Tagen bei Schafen bzw. von 60 mg/kg über 5 Tage bei Schweinen, Hunden und Katzen ohne oder ohne größere Nebenwirkungen. Bei Pferden bezogen sich die Studien zur Zieltierverträglichkeit auf wiederholte Anwendungen von bis zu 60 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage, wobei für diese Dosierung nur leichte und transiente Nebenwirkungen beschrieben wurden.

Die verfügbaren Daten zur Zieltierverträglichkeit umfassten Behandlungsintervalle von 24 Stunden für kurzwirksame Tierarzneimittel zur Anwendung bei allen Zieltierarten sowie Behandlungsintervalle von 72 Stunden für langwirksame Procain-Benzylpenicillin-Formulierungen zur Anwendung bei Rindern und Schweinen.

Es bestand keine Bedenken, bezüglich einer Behandlungsdauer von 3-7 Tagen im Hinblick auf die Zieltierverträglichkeit. Einerseits ist es höchst unwahrscheinlich, dass die Anwendung eines Tierarzneimittels über einen Zeitraum von 7 Tagen zu schweren Nebenwirkungen führen würde, da in Studien mit einer 2-fachen Dosis über einen Zeitraum von 5 Tagen keine Nebenwirkungen berichtet wurden. Auf der anderen Seite sind einige der Tierarzneimittel, die Procain-Benzylpenicillin enthalten, bereits seit vielen Jahrzehnten für eine Behandlungsdauer von 7 Tagen und länger zugelassen, ohne dass im Rahmen der Pharmakovigilanz-Berichterstattung nennenswerte und unverhältnismäßige Risiken festgestellt wurden.

Weder die Behandlungsdauer noch die Dosierung scheinen die Verträglichkeit an der Injektionsstelle zu beeinträchtigen, da lokale Reaktionen bereits nach der ersten Injektion auftreten können und nicht mit der angewandten Dosis in Zusammenhang stehen. Dies wurde in zwei Studien an Rindern nachgewiesen, bei denen das Injektionsvolumen pro Injektionsstelle auf 20 ml begrenzt war und bei denen lokale Reaktionen sowohl bei mit 20 mg/kg behandelten Tieren, die überwiegend 1 oder 2 Injektionen erhielten, als auch bei Tieren, die mit 40 mg/kg behandelt wurden und überwiegend 3 oder 4 Injektionen erhielten, auftraten.

Um jedoch den systemischen Nebenwirkungen bei jungen Ferkeln Rechnung zu tragen, die vorübergehend sind, aber insbesondere bei höheren Dosen als potenziell tödlich sein können, empfahl der CVMP die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises in Abschnitt 3.6 (QRD-Template v9.0)/Abschnitt 4.6 (QRD-Template v8.2) der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sowie in den entsprechenden Abschnitt der Packungsbeilage.

Auswirkungen auf das Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen

Die Aufnahme von Warnhinweisen zur Empfindlichkeitssituation der Zielpathogene in die Produktinformation und die Streichung resistenter Zielpathogene gemäß den oben genannten Empfehlungen werden sich mit Blick auf das Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen positiv auswirken. Wenn in der Produktinformation auf bestimmte Krankheitserreger mit einer bereits prekären Empfindlichkeitssituation hingewiesen wird, bei denen die Verwendung von Procain-Benzylpenicillin zu einer mangelnden klinischen Wirksamkeit führen könnte, wird dies Tierärzte dabei unterstützen, Behandlungsentscheidungen im Sinne einer umsichtigen Anwendung zu treffen.

Die Einführung einer unteren Dosisgrenze, nach dem im Kapitel über Dosierung und Behandlungsintervall ausführlich erläuterten Ansatz trägt zur Verringerung des Risikos der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen bei. Die Abschaffung von Dosen, die unter individuellen Schwellenwerten liegen, für die selbst bei den empfänglichsten Zielpathogenen keine Wirksamkeit nachgewiesen wurde, würde hinsichtlich des Risikos der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen eine signifikante Verbesserung bedeuten.

Darüber hinaus stellt die Streichung von 48-Stunden-Behandlungsintervallen für andere Zieltierarten als Pferde eine weitere Verbesserung dar, die zur Verringerung des Risikos antimikrobieller Resistenzen beiträgt. Durch die Sicherstellung angemessener Dosierungsintervalle ist es wahrscheinlicher, dass relevante Gewebekonzentrationen über der MHK für einen ausreichend langen Zeitraum erreicht werden.

Es wird davon ausgegangen, dass das Risiko einer Resistenzentwicklung durch die Einführung einer Behandlungsdauer von 3-7 Tagen verringert wird. Erstens würde das Risiko einer Entwicklung antimikrobieller Resistenzen nach einem Behandlungsversagen aufgrund einer unzureichenden Behandlungsdauer minimiert. Außerdem würden längere Behandlungen von mehr als 7 Tagen verhindert, die den Eintritt antimikrobieller Mittel in die Umwelt und z. B. in das Abwasser erhöhen, was die Entwicklung von Resistenzen begünstigt. Darüber hinaus begünstigt eine längere Behandlung, die aufgrund einer geringeren Empfindlichkeit der behandelten Pathogene erforderlich wird, die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen, sodass die Behandlungsdauer stets auf das erforderliche Minimum beschränkt werden sollte.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Direkter therapeutischer Nutzen

Benzylpenicillin ist ein Schmalspektrum-Antibiotikum zur Erstlinientherapie der AMEG-Kategorie D. Es ist am wirksamsten gegen grampositive Bakterien und hat eine begrenzte Wirkung gegen gramnegative Bakterien. Procain-Benzylpenicillin-haltige Tierarzneimittel, die Gegenstand dieses Referrals sind, werden seit Jahrzehnten bei Rindern, Pferden, Schafen, Ziegen, Schweinen, Hunden und Katzen angewandt, zur wirksamen Behandlung eines breiten Spektrums von Infektionen eingesetzt, die durch für Benzylpenicillin empfängliche Bakterien verursacht werden und verschiedene Organsysteme betreffen..

Zusätzlicher Nutzen

Tierarzneimittel, die Procain-Benzylpenicillin enthalten, sind gut verträglich und verursachen bei den Zieltieren meist nur leichte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, jedoch keine schwerwiegenden systemischen unerwünschten Wirkungen.

Die antimikrobielle Resistenz gegen Benzylpenicillin ist gut beschrieben. Mehrere Zielerreger, insbesondere grampositive Bakterien, sind jedoch nach wie vor für Benzylpenicillin empfänglich..

Risikobeurteilung

Qualität und Anwendersicherheit waren nicht Gegenstand dieses Referrals und wurden daher nicht gesondert geprüft.

Bei einigen Tierarzneimitteln, die Gegenstand dieses Referrals sind, wurde ein Risiko festgestellt, das auf ein unangemessenes Dosierungsschema hindeutet, d. h. auf zu niedrige Dosierungen, eine zu kurze bzw. zu lange Behandlungsdauer und zu lange Behandlungsintervalle in Bezug auf ihre Anwendungsgebiete.

Das Risiko eines ungeeigneten Dosierungsschemas ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen verbunden. In Bezug auf ebenjene Resistenzen wurden spezifische Zielpathogene erkannt, die eine erworbene Resistenz, eine geringe Empfindlichkeit oder sogar eine inhärente Resistenz aufweisen.

Darüber hinaus wurden Anwendungsgebiete erkannt, die nicht mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand übereinstimmen.

Abgesehen von systemischen toxischen Wirkungen bei jungen Ferkeln wurden keine weiteren Risiken für die Gesundheit der Zieltiere festgestellt.

Bei Tierarzneimitteln, bei denen die Behandlungsdauer auf 7 Tage verlängert wird, wurde ein potenzielles Risiko für die Verbrauchersicherheit im Zusammenhang mit den Wartezeiten festgestellt.

Bei Präparaten, die bei Katzen, Hunden, Pferden, Ziegen und den meisten Indikationen für Schafe angewendet werden, ist die Umweltexposition gering, so dass kein Risiko für die Umwelt zu erwarten ist. Aufgrund einer höheren Exposition könnte theoretisch bei Tierarzneimitteln, die bei Rindern, Schweinen und an Moderhinke erkrankten Schafen angewandt werden, ein potenzielles Risiko für die Umwelt bestehen.

Risikomanagement- bzw. Risikominderungsmaßnahmen

Die Risiken im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen werden durch die Anpassung der Mindestdosierungsgrenze auf 10 mg/kg Körpergewicht bei Rindern, Schafen, Ziegen und Schweinen, 12 mg/kg Körpergewicht bei Pferden und 20 mg/kg Körpergewicht bei Hunden und Katzen und durch die Streichung von 48-stündigen Dosierungsintervallen bei allen Zieltierarten außer Pferden und für Pferde bei Dosierungen unter 20 mg/kg Körpergewicht sowie durch die Harmonisierung der Behandlungsdauer für alle Tierarzneimittel auf 3 bis 7 Tage verringert.

Weitere Maßnahmen zum Risikomanagement sind die Streichung einiger Anwendungsgebiete und mehrerer Zielpathogene sowie die Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformation, um auf eine Resistenz oder verminderte Empfänglichkeit bei bestimmten Zielpathogenen hinzuweisen.

Anwendungsgebiete und Angaben zu Zielpathogenen, die nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand oder der aktuellen Nomenklatur entsprechen, müssen umformuliert bzw. gestrichen werden.

Das Risiko in Bezug auf die Verträglichkeit bei jungen Ferkeln wird durch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformation gemindert.

Dem Verbraucherrisiko, das sich aus der Harmonisierung der maximalen Behandlungsdauer auf 7 Tage ergibt, wird durch die Festlegung einer zweiten Wartezeit für essbares Gewebe Rechnung getragen. Die erste Wartezeit entspricht der bereits festgelegten Wartezeit für die ursprünglich zugelassene Behandlungsdauer, während die zweite für die Verlängerung der Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage gilt und durch eine zusätzliche Sicherheitsspanne von 2 Tagen gekennzeichnet ist. Darüber hinaus entschied der CVMP, dass die Wartezeiten für Milch nicht geändert werden müssen, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Da das Risiko für die Umwelt im Rahmen dieses Referrals nicht bewertet wurde – weil bereits einige Tierarzneimittel mit einer Behandlungsdauer von 7 Tagen oder länger auf dem Markt sind und bei ihnen kein nachgewiesenes Sicherheitsrisiko besteht –, werden zum Schutz der Umwelt keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominderung aufgenommen. Alle für bestehende Tierarzneimittel geltenden Risikominderungsmaßnahmen bleiben bestehen.

Bewertung des allgemeinen Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Injizierbare Procain-Benzylpenicillin-Präparate gelten als wirksame Tierarzneimittel gegen verschiedene Krankheitskomplexe, die bei den Zieltierarten Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde und Katzen durch empfindliche Bakterien verursacht werden. Benzylpenicillin ist ein AMEG-Antibiotikum der Kategorie D, das nach Möglichkeit als Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte.

Wie bei allen anderen Antibiotika sollte Benzylpenicillin umsichtig und nur bei medizinischer Notwendigkeit angewandt werden. Entsprechend den Feststellungen der AMEG sind unnötige Anwendungen, übermäßig lange Behandlungszeiträume und Unterdosierung zu vermeiden.

Die Bewertung der Dosierung, des Dosierungsintervalls und der Behandlungsdauer ergab für einige der von diesem Referral betroffenen Tierarzneimittel zu niedrige Dosierungen, eine zu kurze bzw. zu lange Behandlungsdauer sowie zu lange Behandlungsintervalle. Dementsprechend muss das Dosierungsschema dieser Tierarzneimittel angepasst werden, um eine wirksame Anwendung für die vorgeschlagenen Indikationen zu gewährleisten und gleichzeitig das Risiko der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen zu minimieren. Darüber hinaus müssen die Anwendungsgebiete der Tierarzneimittel insbesondere im Hinblick auf die aktuelle Empfindlichkeitssituation der Zielerreger überarbeitet werden..

Die Behandlungsdauer wurde im Hinblick auf die Risiken für die Verträglichkeit für die Zieltiere, die Umwelt und die Verbrauchersicherheit im Zusammenhang mit Wartezeiten weiter bewertet. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis bleibt in Bezug auf die Verträglichkeit für die Zieltierarten und Sicherheit für die Umwelt unverändert. Was die Wartezeiten betrifft, so wurden die vorgeschlagenen zusätzlichen Wartezeiten für essbare Gewebe sowie die Beibehaltung der derzeit zugelassenen Wartezeiten für Milch berücksichtigt, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten.

Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der Gründe für das Referral und der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen, die in der Produktinformation angegeben sind (siehe Anhang III), insgesamt weiterhin positiv ist.

Begründung für die Änderung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage)

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP führte das Referral gemäß Artikel 82 der Verordnung (EU) 2019/6 für Tierarzneimittel durch, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension für die intramuskuläre und subkutane Anwendung erhältlich sind.
- Der CVMP überprüfte die verfügbaren Daten zur Untermauerung der Anwendungsgebiete, der Dosierung (einschließlich der Dosierungsintervalle), der Behandlungsdauer, des Rückstandsabbaus, des Umweltrisikos, der Zieltierverträglichkeit und des Risikos antimikrobieller Resistenzen mit Blick auf die öffentliche Gesundheit.
- Der CVMP stellte fest, dass Procain-Benzylpenicillin enthaltende Tierarzneimittel seit Jahrzehnten unter früheren regulatorischen und wissenschaftlichen Rahmenbedingungen zugelassen sind.
- Der CVMP war der Auffassung, dass Procain-Benzylpenicillin ein antimikrobielles Mittel mit einem engen Wirkungsspektrum und einer breiten Sicherheitsspanne ist, das im Allgemeinen noch gegen eine Reihe häufiger Erkrankungen bei lebensmittelliefernden Tieren wirksam ist. Der CVMP hielt es für wichtig, praktizierenden Tierärzten die notwendigen Instrumente zur korrekten Anwendung von Procain-Benzylpenicillin als Antibiotikum der ersten Wahl im Einklang mit den Empfehlungen, Leitlinien und nationalen Richtlinien der AMEG zur Verfügung zu stellen.

- In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen und auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass die Anwendungsgebiete und Dosierungsschemata (Dosisrate und Behandlungsdauer) der betreffenden Tierarzneimittel überarbeitet werden müssen.
- Für Tierarzneimittel, deren Dosierungsschema geändert wurde, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für essbare Gewebe von behandelten Tieren ebenfalls geändert werden sollten, indem eine Sicherheitsspanne von zwei Tagen hinzugefügt wird, um die Sicherheit der Verbraucher zu gewährleisten. Der CVMP war der Auffassung, dass die Wartezeiten für Milch bereits eine ausreichende Gewähr für die Verbrauchersicherheit bieten und nicht geändert werden müssen.
- Der CVMP erachtete es als nützlich, zusätzliche Informationen über die Wirkungsweise von Procain-Benzylpenicillin und die aktuelle Empfindlichkeit der Zielpathogene in die Produktinformation aufzunehmen, um die wirksame Anwendung der betroffenen Tierarzneimittel für spezifische Anwendungsgebiete zu unterstützen.

CVMP-Gutachten

Der CVMP war daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tierarzneimitteln, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension für die intramuskuläre und subkutane Anwendung erhältlich sind, vorbehaltlich der in Anhang III beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher empfahl der CVMP die Änderung der Zulassungsbedingungen für Tierarzneimittel, die Procain-Benzylpenicillin als Einzelwirkstoff enthalten und als Injektionssuspension erhältlich sind.

Anhang III

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen

Hinweis:

Diese in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmenden Änderungen sind das Ergebnis des Referrals.

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen

Die bestehende Produktinformation ist entsprechend zu ändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen des Textes), um den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben wiederzugeben, jedoch ausschließlich für die intramuskuläre und subkutane Anwendung.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart (QRD-Template v9.0)/4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en) (QRD-Template v8.2)

Gegebenenfalls sind die folgenden Krankheitserreger zu streichen:

Alle Arten der Ordnung *Enterobacterales*, insbesondere *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* und *Proteus spp.*

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arten, die zur *Staphylococcus intermedius* Gruppe gehören, insbesondere *S. intermedius* und *S. pseudintermedius*

β -Lactamase produzierende *Staphylococcus spp.*

Gegebenenfalls ist Folgendes zu streichen:

- Alle Anwendungsgebiete im Zusammenhang mit Salmonellose
- „Druse“ bei allen Zieltierarten außer beim Pferd
- „Nachgeburtverhalten“ bei allen Zieltierarten außer beim Pferd

Gegebenenfalls ist wie folgt zu ersetzen:

- „*Staphylococcus aureus* (resistent gegen Penicillin G)“ durch „*Staphylococcus aureus*“
- Beim Pferd: „Nachgeburtverhalten“ durch „Vorbeugung akuter septischer Metritis, bedingt durch Nachgeburtverhalten“

Gegebenenfalls ist die folgende Nomenklatur zu überarbeiten:

„*Glaesserella parasuis*“ anstelle von „*Haemophilus parasuis*“

„*Mannheimia haemolytica*“ anstelle von „*Pasteurella haemolytica*“

„*Trueperella pyogenes*“ anstelle von „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“

3.4 Besondere Warnhinweise (QRD-Template v9.0)/4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart (QRD-Template v8.2)

Der folgende Hinweis ist bei sämtlichen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

Nach der Resorption diffundiert Benzylpenicillin nur schlecht durch biologische Membranen (z. B. Blut-Hirn-Schranke), da es ionisiert und schlecht fettlöslich ist. Die Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Meningitis oder ZNS-Infektionen, die z. B. durch *Streptococcus suis* oder *Listeria monocytogenes* verursacht werden, ist möglicherweise nicht wirksam. Darüber hinaus diffundiert Benzylpenicillin in Säugetierzellen schlecht ein, sodass dieses Tierarzneimittel bei der Behandlung

intrazellulärer Krankheitserreger, wie z. B. *Listeria monocytogenes*, möglicherweise nur geringe Wirkung zeigt.

Unter Berücksichtigung der Zielpathogene, die im Rahmen der einzelnen Zulassungen für die Zieltierarten zugelassen sind, ist gegebenenfalls der folgende Wortlaut hinzuzufügen:

Erhöhte MHK-Werte oder bimodale Verteilungsprofile, die auf eine erworbene Resistenz hindeuten, wurden für die folgenden Bakterien berichtet:

- beim Schwein *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus spp.*, die MMA/PPDS verursachen, *Streptococcus spp.* und *S. suis*;
- beim Rind *Fusobacterium necrophorum*, das Metritis verursacht, und *Mannheimia haemolytica* (nur in einigen Mitgliedstaaten) sowie *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* und *Trueperella pyogenes*;
- beim Hund *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und *Enterococcus spp.*;
- bei der Katze *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus felis*.

Die Anwendung des Tierarzneimittels kann bei der Behandlung von Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden, zu einer mangelnden klinischen Wirksamkeit führen.

3.6 Nebenwirkungen (QRD-Template v9.0)/4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere) (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln, die für die Anwendung bei Ferkeln zugelassen sind, ist der folgende Wortlaut hinzuzufügen:

Bei jungen Ferkeln wurden systemische toxische Wirkungen beobachtet, die vorübergehend sind, aber potenziell tödlich sein können, insbesondere bei höheren Dosen.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung (QRD-Template v9.0)/4.9 Dosierung und Art der Anwendung (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist die derzeitige Empfehlung zur Behandlungsdauer durch folgende Aussage zu ersetzen:

Die Behandlungsdauer beträgt 3 bis 7 Tage.

Der folgende Hinweis ist bei sämtlichen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

Die Behandlungsdauer sollte angemessen, ausgehend von den klinischen Voraussetzungen und dem individuellen Genesungsverlauf des behandelten Tieres gewählt werden. Die Zugänglichkeit des Zielgewebes und die Merkmale des Zielerregers sind dabei zu berücksichtigen.

Gegebenenfalls sind alle Verweise auf ein Behandlungsintervall von 48 Stunden zu streichen:

- bei anderen Zieltierarten als beim Pferd;
- beim Pferd, wenn Dosierungen unter 20 mg/kg Körpergewicht liegen.

Wenn niedrigere Dosen zugelassen sind, ist der untere Dosisgrenzwert zu ersetzen durch:

- 10 mg/kg Körpergewicht bei Rind, Schaf, Ziege und Schwein;
- 12 mg/kg Körpergewicht beim Pferd;
- 20 mg/kg Körpergewicht bei Hund und Katze.

Spezifische Dosierungsempfehlungen, die über die oben genannten hinausgehen, sowie Dosisspannen sind beizubehalten.

3.12 Wartezeiten (QRD-Template v9.0)/4.11 Wartezeit(en) (QRD-Template v8.2)

Die Wartezeiten für essbare Gewebe sind wie folgt zu ändern:

[Tierarten]

Essbare Gewebe: x Tage^[1] für die Behandlungsdauer <3 Tage> <3-5 Tage>^[2]
y Tage^[3] für die Behandlungsdauer <4-7 Tage> <6-7 Tage>^[4]

^[1] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen

^[2] ursprünglich genehmigte Behandlungsdauer

^[3] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen + Sicherheitsspanne von 2 Tagen

^[4] Verlängerung der Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage

[Text]: Auszufüllende Informationen

<Text>: Optionen, die je nach Bedarf auszuwählen sind

4.2 Pharmakodynamik (QRD-Template v9.0)/5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften (QRD-Template v8.2)

Der folgende Wortlaut ist bei sämtlichen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, die meisten *Campylobacter spp.*, *Nocardia spp.* und *Pseudomonas spp.* sowie β -Lactamase produzierende *Staphylococcus spp.* sind resistent.

Gegebenenfalls ist Folgendes zu streichen:

Alle Zielbakterien, die in diesem Abschnitt genannt werden, aber in den Anwendungsgebieten nicht erwähnt sind.

Gegebenenfalls sind die folgenden Krankheitserreger zu streichen:

Alle Arten der Ordnung *Enterobacterales*, insbesondere *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* und *Proteus spp.*

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arten, die zur *Staphylococcus intermedius* Gruppe gehören, insbesondere *S. intermedius* und *S. pseudintermedius*

β -Lactamase produzierende *Staphylococcus spp.*

Gegebenenfalls ist wie folgt zu ersetzen:

„*Staphylococcus aureus* (resistent gegen Penicillin G)“ durch „*Staphylococcus aureus*“

Gegebenenfalls ist die folgende Nomenklatur zu überarbeiten:

„*Glaesserella parasuis*“ anstelle von „*Haemophilus parasuis*“

„*Mannheimia haemolytica*“ anstelle von „*Pasteurella haemolytica*“

„*Trueperella pyogenes*“ anstelle von „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“

B. Kennzeichnung

Äußere Umhüllung

7. WARTEZEITEN (QRD-Template v9.0)/8. WARTEZEIT(EN) (QRD-Template v8.2)

Die Wartezeiten für essbare Gewebe sind wie folgt zu ändern:

[Tierarten]

Essbare Gewebe: x Tage^[1] für die Behandlungsdauer <3 Tage> <3-5 Tage>^[2]
y Tage^[3] für die Behandlungsdauer <4-7 Tage> <6-7 Tage>^[4]

^[1] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen

^[2] ursprünglich genehmigte Behandlungsdauer

^[3] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen + Sicherheitsspanne von 2 Tagen

^[4] Verlängerung der Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage

[Text]: Auszufüllende Informationen

<Text>: Optionen, die je nach Bedarf auszuwählen sind

Behältnis

5. WARTEZEITEN (QRD-Template v9.0)/5. WARTEZEIT(EN) (QRD-Template v8.2)

Die Wartezeiten für essbare Gewebe sind wie folgt zu ändern:

[Tierarten]

Essbare Gewebe: x Tage^[1] für die Behandlungsdauer <3 Tage> <3-5 Tage>^[2]
y Tage^[3] für die Behandlungsdauer <4-7 Tage> <6-7 Tage>^[4]

^[1] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen

^[2] ursprünglich genehmigte Behandlungsdauer

^[3] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen + Sicherheitsspanne von 2 Tagen

^[4] Verlängerung der Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage

[Text]: Auszufüllende Informationen

<Text>: Optionen, die je nach Bedarf auszuwählen sind

C. Packungsbeilage

4. Anwendungsgebiet(e) (QRD-Template v9.0)/4. ANWENDUNGSGEBIET(E) (QRD-Template v8.2)

Gegebenenfalls sind die folgenden Krankheitserreger zu streichen:

Alle Arten der Ordnung *Enterobacterales*, insbesondere *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* und *Proteus spp.*

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Arten, die zur Gruppe der *Staphylococcus intermedius* gehören, insbesondere *S. intermedius* und *S. pseudintermedius*
β-Lactamase produzierende *Staphylococcus spp.*

Gegebenenfalls ist Folgendes zu streichen:

- Alle Anwendungsgebiete im Zusammenhang mit Salmonellose
- „Druse“ bei allen Zieltierarten außer Pferd
- „Nachgeburtverhalten“ bei allen Zieltierarten außer Pferd

Gegebenenfalls ist wie folgt zu ersetzen:

- „*Staphylococcus aureus* (resistent gegen Penicillin G)“ durch „*Staphylococcus aureus*“
- Beim Pferd: „Nachgeburtverhalten“ durch „Vorbeugung akuter septischer Metritis, bedingt durch Nachgeburtverhalten“

Gegebenenfalls ist die folgende Nomenklatur zu überarbeiten:

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

6. Besondere Warnhinweise (QRD-Template v9.0)/12. BESONDERE WARNHINWEISE (QRD-Vorlage v8.2)

Besondere Warnhinweise: (QRD-Template v9.0)/Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart: (QRD-Template v8.2)

Der folgende Hinweis ist bei sämtlichen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

Nach der Resorption diffundiert Benzylpenicillin nur schlecht durch biologische Membranen (z. B. Blut-Hirn-Schranke), da es ionisiert und schlecht fettlöslich ist. Die Anwendung des Tierarzneimittels zur Behandlung von Meningitis oder ZNS-Infektionen, die z. B. durch *Streptococcus suis* oder *Listeria monocytogenes* verursacht werden, ist möglicherweise nicht wirksam. Darüber hinaus diffundiert Benzylpenicillin nur schlecht in Säugetierzellen schlecht ein, sodass dieses Tierarzneimittel bei der Behandlung intrazellulärer Krankheitserreger, wie z. B. *Listeria monocytogenes*, möglicherweise nur geringe Wirkung zeigt.

Unter Berücksichtigung der Zielpathogene, die im Rahmen der einzelnen Zulassungen für die Zieltierarten zugelassen sind, ist gegebenenfalls der folgende Wortlaut hinzuzufügen:

Erhöhte MHK-Werte oder bimodale Verteilungsprofile, die auf eine erworbene Resistenz hindeuten, wurden für die folgenden Bakterien festgestellt:

- beim Schwein *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus spp.*, die MMA/PPDS verursachen, *Streptococcus spp.* und *S. suis*;
- beim Rind *Fusobacterium necrophorum*, das Metritis verursacht, und *Mannheimia haemolytica* (nur in einigen Mitgliedstaaten) sowie *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* und *Trueperella pyogenes*;
- beim Hund *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und *Enterococcus spp.*;
- bei der Katze *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus felis*.

Die Anwendung des Tierarzneimittels kann bei der Behandlung von Infektionen, die durch diese Bakterien verursacht werden, zu einer mangelnden klinischen Wirksamkeit führen.

7. Nebenwirkungen (QRD-Template v9.0)/**6. NEBENWIRKUNGEN** (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln, die für die Anwendung bei Ferkeln zugelassen sind, ist der folgende Wortlaut hinzuzufügen:

Bei jungen Ferkeln wurden systemische toxische Wirkungen beobachtet, die vorübergehend sind, aber als potenziell tödlich sein können, insbesondere bei höheren Dosen.

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung (QRD-Vorlage v9.0)/**8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG** (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist die derzeitige Empfehlung zur Behandlungsdauer durch folgende Aussage zu ersetzen:

Die Behandlungsdauer beträgt 3 bis 7 Tage.

Der folgende Hinweis ist bei sämtlichen Tierarzneimitteln hinzuzufügen:

Die Behandlungsdauer sollte angemessen, ausgehend von den klinischen Voraussetzungen und dem individuellen Genesungsverlauf des behandelten Tieres gewählt werden. Die Zugänglichkeit des Zielgewebes und die Merkmale des Zielerregers sind dabei zu berücksichtigen.

Gegebenenfalls sind alle Verweise auf ein Behandlungsintervall von 48 Stunden zu streichen:

- bei anderen Zieltierarten als beim Pferd;
- beim Pferd, wenn Dosierungen unter 20 mg/kg Körpergewicht liegen.

Wenn niedrigere Dosen zugelassen sind, ist der untere Dosisgrenzwert zu ersetzen durch:

10 mg/kg Körpergewicht bei Rind, Schaf, Ziege und Schwein;

12 mg/kg Körpergewicht beim Pferd;

20 mg/kg Körpergewicht bei Hund und Katze.

Spezifische Dosierungsempfehlungen, die über die oben genannten hinausgehen, und die Dosisbereiche sind beizubehalten.

10. Wartezeiten (QRD-Template v9.0)/**10. WARTEZEIT(EN)** (QRD-Template v8.2)

Die Wartezeiten für essbare Gewebe sind wie folgt zu ändern:

[Tierarten]

Essbare Gewebe: x Tage^[1] für die Behandlungsdauer <3 Tage> <3-5 Tage>^[2]
y Tage^[3] für die Behandlungsdauer <4-7 Tage> <6-7 Tage>^[4]

^[1] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen

^[2] ursprünglich genehmigte Behandlungsdauer

^[3] ursprünglich genehmigte Wartezeit in Tagen + Sicherheitsspanne von 2 Tagen

^[4] Verlängerung der Behandlungsdauer von 3 oder 5 Tagen auf 7 Tage

[Text]: Auszufüllende Informationen

<Text>: Optionen, die je nach Bedarf auszuwählen sind