

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ
ΒΕΝΖΑΘΙΝΟΒΕΝΖΥΛΟΠΕΝΙΚΙΛΙΝΗ ΓΙΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΙΣΛΑΝΔΙΑ ΚΑΙ ΝΟΡΒΗΓΙΑ**

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

Κράτος Μέλος	Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητες	Ονομασία της εταιρίας	Διεύθυνση
Γαλλία	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucaouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Γερμανία	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripin Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Ελλάδα	Fatromiyicine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy

Κράτος Μέλος	Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητες	Ονομασία της εταιρίας	Διεύθυνση
Ελλάδα (συνεχ.)	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Ιρλανδία	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Ιταλία	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	<u>Liquicil 5 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 20 + 20:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 50 + 50:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy

Κράτος Μέλος	Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητες	Ονομασία της εταιρίας	Διεύθυνση
Ιταλία (συνεχ.)	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	<u>Strength 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml <u>Strength 3 + 2.5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml <u>Strength 6 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	<u>Flacone 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 3 + 3:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 6 + 6:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 10 + 10:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy

Κράτος Μέλος	Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητες	Ονομασία της εταιρίας	Διεύθυνση
Ιταλία (συνεχ.)	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicornicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Λουξεμβούργο	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Ολλανδία				
Πορτογαλία	Bicornicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal
	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. Εισαγωγή

Η βενζυλοπενικιλίνη είναι ένα βακτηριοκτόνο αντιβιοτικό, το φάσμα δράσης του οποίου εκτείνεται κατά των περισσότερων Gram θετικών βακτηρίων, Gram αρνητικών κόκκων και ορισμένων άλλων Gram αρνητικών βακτηρίων, σπειροχαιτών και ακτινομυκήτων. Δεν είναι δραστική κατά των στελεχών που παράγουν πενικιλινάση. Οι ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις της βενζυλοπενικιλίνης είναι γενικά χαμηλές. Οι προσδιοριζόμενες in vitro ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις για ευαίσθητους οργανισμούς κυμαίνονται μεταξύ 0.06 µg/ml και 0.125 µg/ml. Τα Gram θετικά βακτήρια είναι περισσότερο επιρρεπή από τα Gram αρνητικά. Η βακτηριοκτόνος δράση της βενζυλοπενικιλίνης είναι χρονοεξαρτώμενη (εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση). Επομένως, πρέπει να διατηρούνται επίπεδα στον ορό ανώτερα των δραστικών κατά μεγάλο μέρος του διαστήματος μεταξύ δύο δόσεων.

Στις 3 Οκτωβρίου 2001 ο Irish Medicines Board (ο Ιρλανδικός Οργανισμός Φαρμάκων) υπέβαλε στον EMEA παραπομπή βάσει του άρθρου 20 της οδηγίας αριθ. 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνη σε ενέσιμη μορφή και τα οποία προορίζονται για χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων. Κατόπιν απόφασης του Ιρλανδικού Οργανισμού Φαρμάκων να αναστείλει τις άδειες κυκλοφορίας των ενέσιμων σκευασμάτων βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης μακράς διάρκειας δράσης στην Ιρλανδία, εφ' όσον αποδείχτηκε ότι παραμένουν κατάλοιπα (βενζυλο)πενικιλίνης άνω του μέγιστου ορίου καταλοίπων σε ιστούς (σημεία έγχυσης) ζώων που έχουν ακολουθήσει αγωγή πέραν της λήξης του χρόνου αναμονής, ζητήθηκε από την CVMP να γνωμοδοτήσει εάν, λαμβάνοντας υπ' όψη τα στοιχεία περί αποβολής των καταλοίπων και τη διαθέσιμη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με την αποβολή καταλοίπων της βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης όταν αυτή χορηγείται με έγχυση, πρέπει να παραταθεί ο χρόνος αναμονής υπό το πρίσμα του κοινοτικού συμφέροντος για τη διαφύλαξη της ασφάλειας του καταναλωτή.

2. Καθιέρωση μέγιστου ορίου καταλοίπων για την πενικιλίνη

Η Κοινή Επιτροπή Εμπειρογνομόνων του Οργανισμού για τη Διατροφή και τη Γεωργία (FAO) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) για τα Πρόσθετα Τροφίμων (JECFA) έκανε μία ανασκόπηση διαφόρων περιστατικών αλλεργικών αντιδράσεων σε ανθρώπους που είχαν καταναλώσει τροφή η οποία περιείχε κατάλοιπα πενικιλίνης. Στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έχουν συμπεριληφθεί αναφορές και άλλων περιστατικών που δεν είχε στη διάθεσή της η JECFA. Είναι προφανές ότι τα κατάλοιπα πενικιλίνης έχουν προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε καταναλωτές και ότι κάποιες από αυτές τις αντιδράσεις ήταν σοβαρές.

Για τον προσδιορισμό των μέγιστων ορίων καταλοίπων για τις πενικιλίνες, η CVMP υιοθέτησε την ίδια προσέγγιση με την JECFA. Έχοντας επίγνωση των περιστατικών αλλεργικών αντιδράσεων σε πολύ χαμηλές δόσεις, η JECFA συνέστησε να τηρηθεί η ημερήσια πρόσληψη βενζυλοπενικιλίνης από την τροφή σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα και σε κάθε περίπτωση κάτω των 30 µg. Η CVMP όρισε μέγιστα όρια καταλοίπων τέτοια ώστε η πρόσληψη του καταναλωτή από όλες τις τροφές να μην υπερβαίνει τον ουδό των 30 µg. Έτσι, τα μέγιστα όρια καταλοίπων που καθιέρωσε η CVMP ήταν 50 µg/kg για εδώδιμους ιστούς. Οι συστάσεις βασίστηκαν στα αποτελέσματα μελετών σε ανθρώπους, ενώ η JECFA είχε επίγνωση του γεγονότος ότι η συγκεκριμένη αποδεκτή ημερήσια λήψη (ΑΗΛ) δεν αποκλείει εντελώς τον κίνδυνο για εξαιρετικά ευαίσθητα άτομα. Επομένως, η ΑΗΛ για τη βενζυλοπενικιλίνη δεν βασίστηκε σε επίπεδο όπου δεν παρατηρείται δράση σε μακροχρόνια μελέτη στα πιο ευαίσθητα είδη, που είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη διαδικασία για τον προσδιορισμό των ΑΗΛ και που θα αντικατόπτριζε μία εφ' όρου ζωής έκθεση στην ουσία. Αντίθετα, η ΑΗΛ βασίστηκε σε μία προσέγγιση που λαμβάνει υπ' όψη τις οξείες αλλεργικές επιδράσεις της βενζυλοπενικιλίνης σε ανθρώπους, εφ' όσον θεωρείται ότι αυτές οι επιδράσεις αποτελούν την πιο σχετική παράμετρο για την αξιολόγηση της ασφάλειας της βενζυλοπενικιλίνης.

3. Μελέτες αποβολής καταλοίπων

Στις μελέτες αποβολής καταλοίπων σε βοοειδή, οι οποίες διεξήχθησαν πριν από το 1990, χρησιμοποιήθηκαν βιολογικές δοκιμασίες, οι οποίες δεν επικυρώθηκαν. Κατάλοιπα απομονώθηκαν από ιστούς με τη χρήση υδατικών και όχι διαλυτικών παραγόντων. Οι διαδικασίες δεν περιλάμβαναν στάδιο απολευκωμάτωσης ή στάδιο για την υδρόλυση της βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης σε βενζυλοπενικιλίνη. Κατά συνέπεια, τα κατάλοιπα πιθανότατα υποτιμήθηκαν. Παρά τις ατέλειες αυτές, σε μία μελέτη βρέθηκαν κατάλοιπα έως 246 µg/kg στο σημείο έγχυσης 45 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης και σε άλλη μελέτη βρέθηκαν κατάλοιπα έως 678 µg/kg στο σημείο έγχυσης 56 ημέρες μετά την τελευταία δόση του εμπορικού ιδιοσκευάσματος. Μετά τον εντοπισμό των προβλημάτων που σχετίζονται με τις βιολογικές δοκιμασίες, πραγματοποιήθηκαν νέες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν καταλληλότερες τεχνικές ανάλυσης. Σε μία μελέτη, βρέθηκαν κατάλοιπα έως 2270 µg/kg (πάνω από 45 φορές του μέγιστου ορίου καταλοίπων των 50 µg/kg) στο τελευταίο σημείο έγχυσης, 42 ημέρες μετά την αγωγή. Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκαν κατάλοιπα έως 643 µg/kg (πάνω από 12 φορές του μέγιστου ορίου καταλοίπων) στο τελευταίο σημείο έγχυσης, 50 ημέρες μετά την αγωγή. Οι συγκεντρώσεις καταλοίπων στο σημείο έγχυσης ποίκιλλαν κατά πολύ, γεγονός που υποδηλώνει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των ζώων. Κατά συνέπεια, σε ορισμένες μελέτες δεν ήταν εμφανής η χρονοεξαρτώμενη μείωση των συγκεντρώσεων καταλοίπων. Καμία από τις διαθέσιμες μελέτες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για τον προσδιορισμό χρόνων αναμονής στα βοοειδή.

Στις μελέτες αποβολής καταλοίπων που πραγματοποιήθηκαν σε χοίρους πριν το 1990 χρησιμοποιήθηκαν βιολογικές δοκιμασίες, οι οποίες δεν επικυρώθηκαν. Κατάλοιπα απομονώθηκαν από ιστούς με τη χρήση υδατικών και όχι διαλυτικών μέσα και οι διαδικασίες δεν περιλάμβαναν στάδιο απολευκωμάτωσης ή στάδιο υδρόλυσης της βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης σε βενζυλοπενικιλίνη. Κατά συνέπεια, τα κατάλοιπα πιθανότατα υποτιμήθηκαν. Παρά τις ατέλειες αυτές, σε μία μελέτη, βρέθηκαν κατάλοιπα άνω του μέγιστου ορίου των 50 µg/kg στο σημείο έγχυσης, συμπεριλαμβανομένου και του τελευταίου σημείου έγχυσης (72 ημέρες). Πιο πρόσφατες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση κατάλληλης μεθοδολογίας ανάλυσης. Σε μία μελέτη βρέθηκαν κατάλοιπα έως 122 µg/kg (άνω του διπλάσιου του μέγιστου ορίου καταλοίπων των 50 µg/kg) στο σημείο της τελευταίας έγχυσης, 35 ημέρες μετά την αγωγή. Σε μία άλλη μελέτη, βρέθηκαν κατάλοιπα έως 279 µg/kg (άνω του πενταπλάσιου του μέγιστου ορίου καταλοίπων) στο τελευταίο σημείο έγχυσης, 50 ημέρες μετά την αγωγή. Επιπλέον, το μέγεθος των καταλοίπων στο σημείο έγχυσης ήταν ιδιαίτερα ποικίλο, γεγονός που αποδεικνύει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ζώων. Σε ορισμένες μελέτες, δεν ήταν σαφής η τάση των συγκεντρώσεων καταλοίπων να μειώνονται κατά χρονοεξαρτώμενο τρόπο. Καμία από τις μελέτες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για τον προσδιορισμό χρόνων αναμονής στους χοίρους.

Οι μελέτες αποβολής καταλοίπων που πραγματοποιήθηκαν σε πρόβατα πριν από το 1990 παρουσιάζουν τις ίδιες ατέλειες με τις προηγούμενες μελέτες σε βοοειδή και χοίρους, δηλαδή την έλλειψη ικανοποιητικής διαδικασίας απομόνωσης, την απουσία σταδίου απολευκωμάτωσης και τη χρήση μη επικυρωμένων βιολογικών δοκιμασιών. Με τις ατέλειες αυτές, φάνηκε ότι τα κατάλοιπα στα σημεία έγχυσης είναι ιδιαίτερα ποικίλα και επίμονα. Σε μία μελέτη, τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης που απομονώθηκαν 42 ημέρες μετά την αγωγή κυμαίνονταν από <3 µg/kg έως 40,260 µg/kg (πάνω από 800 φορές του μέγιστου ορίου καταλοίπων). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη, αναφέρθηκαν κατάλοιπα που κυμαίνονταν από 20.7 έως 649 µg/kg (πάνω από 12 φορές του μέγιστου ορίου καταλοίπων) 35 ημέρες μετά την αγωγή (στο τελευταίο σημείο έγχυσης). Καμία από αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των χρόνων αναμονής στα πρόβατα.

Η CVMP δεν διαθέτει στοιχεία αποβολής καταλοίπων για τα άλλα είδη για τα οποία υπάρχουν άδειες κυκλοφορίας, όπως άλογα, κασίκες και πουλερικά.

Καμία από τις διαθέσιμες μελέτες αποβολής καταλοίπων δεν τεκμηριώνει τους χρόνους αναμονής που ισχύουν σήμερα στα κράτη μέλη για τα προϊόντα τα οποία περιέχουν ενέσιμη βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνη.

4. Συμπεράσματα και συστάσεις

Δεν υπάρχουν έγκυρα επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν τους χρόνους αναμονής από τα ενέσιμα κτηνιατρικά φάρμακα με βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνη μακράς διάρκειας δράσης για τα προϊόντα που είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Τα στοιχεία που κοινοποιούνται από τα μέλη της CVMP, από εθνικούς φορείς, τα βιβλιογραφικά δεδομένα, καθώς και τα δεδομένα μελετών αποβολής καταλοίπων, οι οποίες έχουν διεξαχθεί από κατόχους αδειών κυκλοφορίας, φανερώνουν ότι οι τρέχοντες εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής δεν εξασφαλίζουν τη μείωση των καταλοίπων στα σημεία έγχυσης κάτω του μέγιστου ορίου καταλοίπων των 50 µg/kg για τη βενζυλοπενικιλίνη.

Εξαιτίας απουσίας επαρκών δεδομένων για τον προσδιορισμό των κατάλληλων χρόνων αναμονής, είναι φρόνιμο να θεωρήσουμε ως δεδομένο το γεγονός ότι οι καταναλωτές μπορεί να εκτεθούν σε κατάλοιπα βενζυλοπενικιλίνης άνω του μέγιστου ορίου καταλοίπων, μετά τη χρήση βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης σε μορφή μακράς διάρκειας δράσης. Τα κατάλοιπα αυτά ενέχουν κίνδυνο για τον καταναλωτή, ιδιαίτερα για άτομα ευαίσθητα στην πενικιλίνη.

Έχοντας λάβει υπ' όψη τα δεδομένα αποβολής καταλοίπων και τη διαθέσιμη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφορικά με την αποβολή καταλοίπων βενζυλοπενικιλίνης όταν αυτή χορηγείται με έγχυση υπό τη μορφή βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης, η CVMP κατέληξε ότι δεν είναι δυνατόν να καθορίσει χρόνους αναμονής με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα για μία πάθηση, τα κράτη μέλη μπορούν κατ' εξαίρεση, ιδιαίτερα προκειμένου να προστατεύσουν κάποια συγκεκριμένα ζώα από το να υποφέρουν άσκοπα, να επιτρέπουν τη χορήγηση, από κτηνίατρο ή υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη, σε κάποιο ζώο ή σε μικρό αριθμό ζώων, ενός κτηνιατρικού ιδιοσκευάσματος εγκεκριμένου στο εν λόγω κράτος μέλος για χρήση σε άλλα ζωικά είδη. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, ο χρόνος αναμονής για τα ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων δεν θα πρέπει να είναι μικρότερος των 28 ημερών. Η CVMP έκρινε ότι ο οριζόμενος χρόνος αναμονής των 28 ημερών δεν είναι επαρκής ώστε να εξασφαλίζει την αποβολή των καταλοίπων στο σημείο έγχυσης κάτω του μέγιστου ορίου καταλοίπων. Επομένως, εάν η συνεχιζόμενη χρήση αυτών των προϊόντων πρόκειται να επιτραπεί για οικόσιτα ζώα, θα πρέπει να υπάρχει η απόλυτη αντένδειξη για χρήση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων.

Για τους σκοπούς αυτής της παραπομπής, ζητήθηκε η γνώμη της CVMP αναφορικά με τον χρόνο αναμονής. Συνεπώς, δεν έγινε ολοκληρωμένη αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων για την αποτελεσματικότητα της βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης. Η CVMP, ωστόσο, τόνισε ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βενζυλοπενικιλίνης είναι υποθεραπευτικές, συγκριτικά με τις *in vitro* ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις για πολλούς οργανισμούς. Οι υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στο πλάσμα θεωρούνται σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη αντίστασης. Η CVMP έκρινε, επομένως, ότι, εάν υπάρξουν κατάλληλα στοιχεία αποβολής καταλοίπων, τα οποία θα επιτρέψουν τον προσδιορισμό χρόνου αναμονής, τότε η αποτελεσματικότητα των εν λόγω προϊόντων θα χρειάζεται επιβεβαίωση για τις δόσεις που χορηγούνται σε αυτές τις μελέτες αποβολής καταλοίπων.

5. Γενικές συστάσεις

Εκτιμώντας τα δεδομένα αποβολής καταλοίπων και τη διαθέσιμη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναφορικά με την αποβολή των καταλοίπων βενζυλοπενικιλίνης όταν χορηγείται με έγχυση υπό τη μορφή βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνης, η CVMP κατέληξε στα εξής:

- δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί χρόνος αναμονής με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα,
- οι ισχύοντες εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής δεν είναι κατάλληλοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης δεν υπερβαίνουν το μέγιστο όριο καταλοίπων,
- οι ισχύοντες εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής δεν είναι κατάλληλοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα διατροφικά είδη που προέρχονται από το υπό θεραπεία ζώο δεν περιέχουν κατάλοιπα που να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή,

- οι άδειες κυκλοφορίας όλων των ενέσιμων κτηνιατρικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνη και προορίζονται για χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων πρέπει να ανασταλούν,
- οι ΠΧΠ και η βιβλιογραφία όλων των ενέσιμων κτηνιατρικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν βενζαθινοβενζυλοπενικιλίνη, τα οποία ενδείκνυνται για χορήγηση σε οικόσιτα ζώα, πρέπει να περιέχουν σαφή αντένδειξη για τη χορήγησή τους σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων.
- Η CVMP θα πρέπει να επανεξετάσει τους λόγους αναστολής μετά από ένα χρόνο ή εφ' όσον υποβληθούν στην επιτροπή νέα δεδομένα για αξιολόγηση.