

Παράρτημα Ι
Κατάλογος εθνικά εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Αυστρία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Αυστρία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, ίπποι, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Αυστρία	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Βέλγιο	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Βέλγιο	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βέλγιο	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βουλγαρία	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Βουλγαρία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βουλγαρία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Βουλγαρία	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, μόσχοι, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κροατία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Κύπρος	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι (ενήλικα ζώα)	Ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι, σκύλοι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι (ενήλικα ζώα)	Ενδομυϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Δανία	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Δαβία	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Δαβία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Δαβία	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Δαβία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Δαβία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Δανία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Δανία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Εσθονία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Εσθονία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Φινλανδία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Φινλανδία	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Φινλανδία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Φινλανδία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Φινλανδία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Γαλλία	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Γαλλία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Γαλλία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Γαλλία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα	Ενδομυϊκή, ενδομαστική οδός
Γερμανία	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetripoc 30%	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Γερμανία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Γερμανία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Γερμανία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ελλάδα	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ουγγαρία	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ουγγαρία	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.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Ουγγαρία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ουγγαρία	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.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ουγγαρία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ισλανδία	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ιρλανδία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ιρλανδία	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιρλανδία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ιταλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ιταλία	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ιταλία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ιταλία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Λετονία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Λετονία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λετονία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λετονία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λιθουανία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λιθουανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λιθουανία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Λουξεμβούργο	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λουξεμβούργο	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λουξεμβούργο	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Λουξεμβούργο	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Λουξεμβούργο	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Μάλτα	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι (ενήλικα ζώα)	Ενδομυϊκή χρήση
Νορβηγία	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια, ενδοπεριτοναϊκή ή, ενδοαρθρική, ενδομήτρια χρήση
Νορβηγία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Νορβηγία	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Νορβηγία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Πολωνία	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Πολωνία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Πολωνία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Πορτογαλία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Πορτογαλία	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ρουμανία	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Ρουμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ρουμανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Ρουμανία	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Σλοβακική Δημοκρατία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σλοβακική Δημοκρατία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι (ενήλικα ζώα)	Ενδομυϊκή χρήση
Σλοβενία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σλοβενία	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	297,7 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ισπανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, μη τροφοπαρ αγωγικά άλογα, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Ισπανία	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Σουηδία	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Σουηδία	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Σουηδία	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Σουηδία	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Σουηδία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Κάτω Χώρες	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
Κάτω Χώρες	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Κάτω Χώρες	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300,000 IU/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Χοίροι, χοιρίδια, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι (> 25 kg)	Ενδομυϊκή χρήση
Κάτω Χώρες	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Κάτω Χώρες	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, ίπποι, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, άλογα, πρόβατα, χοίροι, σκύλοι, γάτες	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, ίπποι, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	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	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	300 mg/ml	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, πρόβατα, χοίροι	Ενδομυϊκή χρήση
HB (Βόρεια Ιρλανδία)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλλ ίνη	30% w/v	Ενέσιμο εναιώρημα	Βοοειδή, χοίροι	Ενδομυϊκή, υποδόρια χρήση

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων (βλ. παράρτημα Ι)

Εισαγωγή

Η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη είναι ένα άλας βενζυλοπενικιλίνης, το οποίο ανήκει στην ομάδα των φυσικών πενικιλινών περιορισμένου φάσματος (πενικιλίνες ευαίσθητες στη β-λακταμάση, κατηγορία D κατά AMEG). Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και δεκαετίες σε βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίρους, σκύλους και γάτες για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στη βενζυλοπενικιλίνη και προσβάλλουν π.χ. το ουροποιητικό, το αναπνευστικό ή το αναπαραγωγικό σύστημα.

Τα αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης, όπως η πενικιλίνη, εμποδίζουν τη δημιουργία ενεργά αναπτυσσόμενου βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος παρεμβαίνοντας στο τελικό στάδιο σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης. Οι πενικιλίνες ασκούν βακτηριοκτόνο δράση, αλλά προκαλούν βακτηριολυσία μόνο των αναπτυσσόμενων βακτηρίων. Στα θετικά κατά Gram βακτήρια οι β-λακτάμες όχι μόνο αποτρέπουν την τελική δικτύωση των πεπτιδογλυκανών, αλλά και διεγείρουν την έκλυση λιποτειχοϊκού οξέος, προκαλώντας απόκριση αυτοκτονίας μέσω της αποδόμησης της πεπτιδογλυκάνης από τις αυτολυσίνες.

Κατά τη διάρκεια των πρόσφατων αποκεντρωμένων διαδικασιών που υποβλήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη δεν είναι εναρμονισμένη σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η Γερμανία επεσήμανε ότι για αρκετά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ και περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων συνιστάται διάρκεια αγωγής από 1 έως 3 ημέρες ή από 3 έως 5 ημέρες με μία ένεση κάθε 24 ώρες. Τα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης που έχουν εγκριθεί με «αμιγώς» εθνικές διαδικασίες στη Γερμανία απαιτούν ως επί το πλείστον φαρμακευτική αγωγή διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών (ένεση κάθε 24 ώρες) χωρίς ανώτατο όριο. Για αρκετά προϊόντα, συνιστάται η συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής για δύο ημέρες πέραν των κλινικών σημείων. Αυτή η ετερογένεια υπογραμμίζεται περαιτέρω από τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για μέγιστη διάρκεια αγωγής 3, 4 ή 5 ημερών, ενώ για άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα απαιτείται ελάχιστη διάρκεια αγωγής 3 ή 4 ημερών.

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, μια φαρμακευτική αγωγή διάρκειας από 1 έως 3 ημέρες ενδέχεται να μην είναι πλέον κατάλληλη για την αποτελεσματική αντιμετώπιση όλων των δηλούμενων ενδείξεων. Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία (π.χ. Smith *et al.*, 1998¹· Scott *et al.*, 2013²· Ordell *et al.*, 2016³) σύμφωνα με την οποία οι 3 ημέρες είναι η ελάχιστη απαιτούμενη διάρκεια αγωγής, αλλά ενδέχεται να απαιτείται φαρμακευτική αγωγή μεγαλύτερης διάρκειας, ενισχύει την ανησυχία ότι μια αγωγή με διάρκεια μικρότερη των 3 ημερών θα μπορούσε να είναι ανεπαρκής. Αυτό στηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η βενζυλοπενικιλίνη αποτελεί χρονοεξαρτώμενο αντιμικροβιακό φάρμακο, δηλ. ο κινητήριος παράγοντας της ανάλυσης φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) είναι η MIC

¹ Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH, Elliott J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. J Dairy Sci. 1998 Jun;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).

%T > MIC (κλάσμα του χρόνου άνω της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης [MIC], η χρονική περίοδος κατά την οποία η συγκέντρωση υπερβαίνει τη MIC των στοχευόμενων βακτηρίων).

Επιπλέον, αρκετές δημοσιεύσεις υπογραμμίζουν ότι για την προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ενδέχεται να απαιτείται φαρμακευτική αγωγή διάρκειας 5 ημερών ή μεγαλύτερη, π.χ. για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *Leptospira* spp. (Ross και Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵, Staempfli και Oliver, 1999⁶) ή *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Ως εκ τούτου, η Γερμανία θεώρησε σημαντικό η διάρκεια της αγωγής να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να διασφαλίζεται η αποτελεσματική χρήση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό και να αποφεύγεται ο περιττός κίνδυνος ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Από την άλλη πλευρά, η Γερμανία έκρινε επίσης αναγκαίο να περιοριστεί η μέγιστη διάρκεια της αγωγής στην ελάχιστη απαιτούμενη από θεραπευτική άποψη, προκειμένου να αποφευχθεί κάθε περιττή έκθεση των ζώων σε αντιβιοτικά, να μειωθεί ο κίνδυνος δυσμενών επιπτώσεων, να αποφευχθεί ο περιττός κίνδυνος ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής και να αποτραπεί κάθε περιττή είσοδος πενικιλίνης στο περιβάλλον που θα οδηγούσε σε κίνδυνο έκθεσης για το περιβάλλον, καθώς και για τον καταναλωτή.

Συμπερασματικά, η Γερμανία έκρινε ότι είναι απαραίτητη η επανεξέταση του δοσολογικού σχήματος (δηλ. της δοσολογίας και της διάρκειας θεραπείας για κάθε είδος ζώου) για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και την αποφυγή περιττού κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, για το περιβάλλον και τους καταναλωτές.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Προκειμένου η Επιτροπή φαρμάκων για κτηνιατρική χρήση (CVMP) να αξιολογήσει το δοσολογικό σχήμα, έπρεπε να ληφθούν υπόψη δύο ακόμη πτυχές: το δοσολογικό μεσοδιάστημα (το οποίο είναι αλληλένδετο με τη δοσολογία και είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ένα αντιμικροβιακό, όπως η πενικιλίνη, η αποτελεσματικότητα του οποίου εξαρτάται από το χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) και τα ίδια τα στοχευόμενα παθογόνα για τα οποία το δοσολογικό σχήμα πρέπει να είναι επαρκές.

Ορισμένοι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας παρείχαν ιδιοκτησιακά προκλινικά και κλινικά δεδομένα, δεδομένα σχετικά με την ευαισθησία των στοχευόμενων παθογόνων στην προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη, φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα, καθώς και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία για την υποστήριξη των δοσολογικών σχημάτων, των ενδείξεων και τυχόν επιπτώσεων στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, ασφάλειας των στοχευόμενων ζώων, του περιβάλλοντος και του καταναλωτή.

Δεδομένου ότι τα υπό εξέταση προϊόντα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας εδώ και πολύ καιρό (αρχής γενομένης από τη δεκαετία του 1960) ή είναι γενόσημα φάρμακα, τα διαθέσιμα δεδομένα ήταν ελάχιστα και συχνά παρωχημένα. Λόγω των περιορισμών στα διαθέσιμα δεδομένα (μελέτες πεδίου, καθώς και μελέτες προσδιορισμού και επιβεβαίωσης δόσης), η CVMP έπρεπε να βασιστεί σε μεγάλο βαθμό την αξιολόγησή της σχετικά με την αποτελεσματικότητα της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης στα

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

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

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg στο: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (ΗΠΑ), 4η έκδοση: σ. 383-386, 1999.

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas στο: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (ΗΠΑ), 4η έκδοση: σ. 395-396, 1999.

προκλινικά δεδομένα (ιδίως στα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα). Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, πραγματοποιήθηκαν τέσσερα βήματα:

1. Ως πρώτο βήμα, ακολουθήθηκε απλουστευμένη προσέγγιση για την προεπιλογή των εύλογων στοχευόμενων βακτηρίων και ενδείξεων. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα που προέκυψαν από μελέτες φαρμακοκινητικής χρησιμοποιήθηκαν ως υποκατάστατο προκειμένου να εκτιμηθεί εάν οι επιτευχθείσες συγκεντρώσεις πενικιλλίνης θα ήταν πιθανώς επαρκώς υψηλές ώστε να καλύπτουν τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (δηλ. $C_{max} > MIC$). Κατά συνέπεια, προτάθηκε η διαγραφή από τις ενδείξεις των στοχευόμενων βακτηρίων που δεν καλύπτονται από τη $C_{max} > MIC$. Όταν οι αυξημένες τιμές MIC ή τα προφίλ κατανομής με δύο μέγιστα υποδήλωναν ότι έχει αποκτηθεί αντοχή για συγκεκριμένα βακτήρια, τα εν λόγω στοχευόμενα παθογόνα διατηρήθηκαν στις ενδείξεις, αλλά προτάθηκε να συμπεριληφθεί σχετική προειδοποίηση στην παράγραφο 3.4 (πρότυπο QRD, έκδοση 9)/ 4.4 (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στην αντίστοιχη παράγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης.
2. Στη συνέχεια, για την αξιολόγηση της δοσολογίας και των ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων, η προσέγγιση που ακολουθήθηκε χρησιμοποίησε οριακή τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα ίση με 0,06 µg/ml που είναι ενδεικτική των πλέον ευαίσθητων στοχευόμενων παθογόνων που έπρεπε να καλύπτονται κατά ελάχιστο ποσοστό 50 % των ενδιάμεσων των δοσολογικών μεσοδιαστημάτων ($50 \%T > MIC$). Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των ελάχιστων δόσεων και των μέγιστων δοσολογικών μεσοδιαστημάτων που αποκλείουν τις θεραπευτικές στρατηγικές που είναι πιθανό να αποτύχουν ακόμη και για τα πλέον ευπαθή βακτήρια.
3. Ως τρίτο βήμα, για τον προσδιορισμό της διάρκειας της αγωγής, η προσέγγιση που ακολουθήθηκε βασίστηκε κυρίως στις γενικές αρχές και στον τρόπο δράσης της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης. Ελήφθησαν επίσης υπόψη οι λίγες διαθέσιμες κλινικές μελέτες, η δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία και τα διαθέσιμα δεδομένα από το φάρμακο για ανθρώπινη χρήση. Προτάθηκε εναρμονισμένη ελάχιστη και μέγιστη διάρκεια θεραπείας για την εξισορρόπηση του στόχου διασφάλισης αποτελεσματικής θεραπείας για το πλήθος των ενδείξεων και του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις αρχές συνετής χρήσης.
4. Τέλος, βάσει των προτεινόμενων αλλαγών στον κατάλογο των ενδείξεων, στο δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια της αγωγής, υπήρξε προβληματισμός σχετικά με τον κατάλληλο χρόνο αναμονής για τα τροφοπαραγωγικά είδη ζώων, στην πιθανή επίδραση στην ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων και στην αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου των εν λόγω προϊόντων. Εξετάστηκε επίσης η πιθανή επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Ενδείξεις

Οι πρωτογενείς πηγές πληροφοριών που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης σε ό,τι αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις του προϊόντος στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής ήταν τα προκλινικά δεδομένα, όπως τα δεδομένα MIC *in vitro* και οι συγκεντρώσεις πενικιλλίνης στο πλάσμα μετά από ενέσεις προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης, όπως παρασχέθηκαν από διάφορους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ).

Για αρκετά στοχευόμενα παθογόνα, τα δεδομένα που παρασχέθηκαν σχετικά με την τιμή MIC υπέδειξαν χαμηλή ευπάθεια ή πιθανή (μικροβιολογική) αντοχή στην βενζυλοπενικιλλίνη. Αυτό αποτυπώνεται στις αυξημένες τιμές MIC ή στα προφίλ κατανομής με δύο μέγιστα που υποδηλώνουν επίκτητη μικροβιακή αντοχή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας κατά τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με βενζυλοπενικιλλίνη. Αυτό εφαρμόζεται στα *Fusobacterium necrophorum* που προκαλεί μηνιγγίτιδα, *Mannheimia haemolytica* (εκτός από απομονωθέντα στελέχη φινλανδικής προέλευσης), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* στα βοοειδή, *Staphylococcus* spp. που προκαλεί MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. και *S. suis* στους χοίρους, *Staphylococcus aureus*, σταφυλόκοκκους αρνητικούς στην πηκτάση, καθώς και *Enterococcus* spp. στους σκύλους, και *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus felis* στις γάτες. Προσδιορίστηκαν

περαιτέρω στοχευόμενα παθογόνα με υψηλές τιμές MIC βάσει αναφορών περιστατικών και, ως εκ τούτου, πιθανολογείται η παρουσία ανθεκτικών υποπληθυσμών των βακτηρίων *Actinobacillus lignierei* και *Trueperella pyogenes* στα βοοειδή. Η CVMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των στοχευόμενων παθογόνων με αυξημένες τιμές MIC ή με προφίλ κατανομής με δύο μέγιστα που υποδεικνύουν επίκτητη μικροβιακή αντοχή στις ενδείξεις. Ωστόσο, προτάθηκε η συμπερίληψη συμβουλευτικής προειδοποίησης στην παράγραφο 3.4 (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0)/ 4.4(πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της ΠΧΠ.

Η τάξη των εντεροβακτηριοειδών, ιδίως τα βακτήρια *Salmonella* spp., *Escherichia coli* και *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, τα περισσότερα *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. και *Pseudomonas* spp., ιδίως τα *Pseudomonas aeruginosa*, καθώς και ο *Staphylococcus* spp. που παράγει β-λακταμάση, είναι εγγενώς ανθεκτικά στη βενζυλοπενικιλίνη. Ως εκ τούτου, η CVMP συνέστησε τη διαγραφή των εν λόγω παθογόνων από όλες τις ενδείξεις και αντίστοιχες πληροφορίες συμπεριλήφθηκαν στην παράγραφο φαρμακοδυναμικής [παράγραφος 4.2 (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0)/5.1 (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της ΠΧΠ].

Σε ό, τι αφορά τα *B. bronchiseptica*, που ανήκουν στην ομάδα *Staphylococcus intermedius*, ιδίως τα *S. intermedius* και *S. pseudintermedius*, αναφέρθηκαν προφίλ μονοκόρυφης κατανομής με πολύ υψηλές τιμές MIC. Καθώς αυτό υποδηλώνει μικροβιακή αντοχή ολόκληρου του πληθυσμού, είναι πολύ πιθανό τα εν λόγω στοχευόμενα παθογόνα να μην μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με βενζυλοπενικιλίνη και, ως εκ τούτου, η CVMP συνέστησε επίσης τη διαγραφή τους από τις ενδείξεις.

Λόγω της πλημμελούς ικανότητας της πενικιλίνης να εισέρχεται στον ενδοκυττάριο χώρο, δεν αναμένεται η παρουσία της στα κύτταρα θηλαστικών σε σχετικές συγκεντρώσεις που έχουν την ικανότητα να θεραπεύουν λοιμώξεις που προκαλούνται από *Rickettsia* spp. τα οποία είναι υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Ως εκ τούτου, η CVMP συνέστησε επίσης τη διαγραφή των *Rickettsia* spp. από τις ενδείξεις.

Όσον αφορά τα μη υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά βακτήρια, καθώς και τις λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η CVMP συνέστησε τη συμπερίληψη της ακόλουθης προειδοποίησης στην παράγραφο 3.4/4.4 της ΠΧΠ: «Κατόπιν απορρόφησης, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στις βιολογικές μεμβράνες (π.χ. αιματο-εγκεφαλικός φραγμός) καθώς είναι ιονισμένη και ασθενώς διαλυτή στα λιπίδια. Η χρήση αυτού του προϊόντος για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας ή των λοιμώξεων του ΚΝΣ που οφείλονται π.χ. σε *Streptococcus suis* ή *Listeria monocytogenes* μπορεί να μην είναι αποτελεσματική. Επιπλέον, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στα κύτταρα των θηλαστικών και, ως εκ τούτου, το προϊόν αυτό μπορεί να έχει μικρή επίδραση στη θεραπεία των ενδοκυτταρικών παθογόνων, π.χ. *Listeria monocytogenes*.».

Τέλος, η CVMP συνέστησε την αναθεώρηση όλων των ενδείξεων σύμφωνα με την ισχύουσα ονοματολογία των βακτηρίων, καθώς και τη διαγραφή των ενδείξεων «*Streptococcus equi*» και «διατηρείται μετά τη γέννηση» από όλα τα είδη ζώων εκτός από τα άλογα, καθώς απαντώνται μόνο στα άλογα. Επιπλέον, η φράση «διατηρείται μετά τη γέννηση» στα άλογα θα πρέπει να αντικατασταθεί από τη φράση «πρόληψη της οξείας σηπτικής μητρίτιδας που προκαλείται από κατακρατούμενες εμβρυϊκές μεμβράνες», ώστε να συνάδει με την τρέχουσα ορολογία.

Δοσολογία και διάστημα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων

Υπάρχουν διάφορες εγκεκριμένες δοσολογίες, και δοσολογικά εύρη αντίστοιχα, προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης σε διάφορα στοχευόμενα ζωικά είδη. Οι δόσεις ποικίλλουν από ελάχιστο όριο περίπου 5 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή και άλογα, 6 mg/kg σωματικού βάρους σε χοίρους, 7 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα, σκύλους και γάτες και 10 mg/kg σωματικού βάρους σε αιγες, αντίστοιχα, έως ένα μέγιστο όριο περίπου 60 mg/kg σωματικού βάρους σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη.

Ενώ η πλειονότητα των προϊόντων που αφορά η παρούσα παραπομπή έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων 24 ωρών, υπάρχουν τέσσερα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για διάστημα 24 ή 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων. Τα εν λόγω προϊόντα αναφέρονται στο εξής ως «ταχείας δράσης». Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης δράσης μακράς διάρκειας που έχουν εγκριθεί για βοοειδή και χοίρους, τα οποία υποβάλλονται σε επανειλημμένη θεραπεία μετά από 72 ώρες, εάν τα ζώα δεν έχουν θεραπευτεί κατά τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Τα εν λόγω κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση και, όπου ήταν εφικτό, εξήχθησαν συμπεράσματα σχετικά με τη δοσολογία. Ωστόσο, εκτός εάν ορίζεται ρητώς διαφορετικά, οι υπολογισμοί και οι εξηγήσεις αναφέρονται στα εν λόγω προϊόντα χωρίς αποτέλεσμα δράσης μακράς διάρκειας.

Συνολικά, τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ήταν περιορισμένα και κανένας από τους ΚΑΚ δεν παρείχε δεδομένα μελετών βιομηχανικής ιδιοκτησίας σχετικά με την αιτιολόγηση της δόσης. Ωστόσο, αρκετοί ΚΑΚ συζήτησαν με κριτικό πνεύμα τα εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα στις απαντήσεις τους και μερικοί υπέβαλαν μοντέλα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής για τα στοχευόμενα ζωικά είδη για τα οποία υπήρχαν επαρκή δεδομένα, δηλαδή τα βοοειδή και τους χοίρους.

Για τη βενζυλοπενικιλλίνη, ως χρονοεξαρτώμενο αντιβιοτικό, η τιμή $T > MIC$ είναι η παράμετρος φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που συσχετίζεται καλύτερα με την κλινική αποτελεσματικότητα. Ανάλογα με τα στοχευόμενα βακτήρια και σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία (Toutain *et al.*, 2002⁸. Turnidge, 1998⁹. Onufrak *et al.*, 2016¹⁰. Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹), τα επίπεδα στο πλάσμα θα πρέπει να είναι πάνω από την τιμή MIC για το 50-70% των ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων.

Θα πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η χρήση $T > MIC$ για το 50-70 % των ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων ως το μοναδικό κριτήριο δεν ενδείκνυται ώστε να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα των σημερινών δόσεων και των ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων όσον αφορά τις εγκεκριμένες ενδείξεις και τα στοχευόμενα παθογόνα. Αφενός, υπάρχουν ελλείψεις στην ίδια τη μεθοδολογία (π.χ. ελλείψεις συγκεντρώσεις στοχευόμενων ιστών, επίδραση επιμερισμού) και προβλήματα όσον αφορά την ποιότητα των διαθέσιμων δεδομένων (π.χ. παρωχημένες αναλυτικές μέθοδοι, ελλείψεις συντελεστές μετατροπής). Αφετέρου, λείπει τουλάχιστον ένα μέρος των απαραίτητων σημείων δεδομένων για διάφορες δοσολογίες και στοχευόμενα ζωικά είδη. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη τιμών MIC για αρκετά από τα στοχευόμενα παθογόνα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο των ενδείξεων.

Παρόμοιοι λόγοι εμπόδισαν επίσης την προσαρμογή της προσέγγισης μοντελοποίησης που παρουσιάστηκε από έναν από τους ΚΑΚ.

Εν ολίγοις, δεδομένου ότι ο προσδιορισμός του δοσολογικού εύρους δεν ήταν εφικτός, η CVMP μπόρεσε να καθορίσει μόνο τις ελάχιστες δόσεις και τα μέγιστα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων, τα οποία θα μπορούσαν να αποκλείουν τις στρατηγικές θεραπείας που είναι πιθανό να αποτύχουν ακόμη και για τα πιο ευπαθή βακτήρια, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αποτυχίας της αγωγής λόγω χορήγησης ανεπαρκών δόσεων. Ως εκ τούτου, στην προσέγγιση που εφαρμόστηκε χρησιμοποιήθηκε ένα όριο συγκέντρωσης στο πλάσμα της τάξης των 0,06 µg/ml, που είναι ενδεικτικό των πλέον ευπαθών στοχευόμενων παθογόνων. Η τιμή αυτή προτάθηκε από διαφορετικούς ΚΑΚ και τεκμηριώθηκε με αναφορά σε δεδομένα και βιβλιογραφία και θεωρήθηκε αποδεκτή από την CVMP. Θα πρέπει να

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

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

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

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

καλύπτεται από ελάχιστο ποσοστό 50 % των δοσολογικών μεσοδιαστημάτων (50 %T > MIC). Ενώ οι εν λόγω ελάχιστες δοσολογίες και τα μέγιστα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων ορίζονται με βάση παραμέτρους φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, έχουν υποβληθεί σε διασταυρούμενο έλεγχο για την εν λόγω αξιολόγηση με όλα τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι κανένα από αυτά δεν κατέδειξε αποτελεσματικότητα για δόση χαμηλότερη από την προτεινόμενη ελάχιστη δοσολογία σε οποιοδήποτε από τα είδη ζώων ή για διάστημα θεραπείας μεγαλύτερο από το προτεινόμενο.

Με βάση τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τις διαφορετικές δοσολογίες και τα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων που αναφέρονται παραπάνω, η επιτροπή εισηγήθηκε τις ακόλουθες ελάχιστες δοσολογίες και τα μέγιστα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων για τα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης ταχείας δράσης για τα διάφορα στοχευόμενα ζωικά είδη:

Στοχευόμενα ζωικά είδη	Ελάχιστη δόση	Μέγιστο δοσολογικό μεσοδιάστημα
Βοοειδή, πρόβατα, αίγες, χοίροι	10 mg/kg	24 ώρες
Άλογα	12 mg/kg	24 ώρες
	20 mg/kg	48 ώρες
Σκύλοι, γάτες	20 mg/kg	24 ώρες

Η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης, όσον αφορά τα κτηνοτροφικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί για διάστημα 24 και 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων, να διαγραφεί η επιλογή επέκτασης του διαστήματος 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων για τα είδη ζώων εκτός των αλόγων. Τα υποβληθέντα δεδομένα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, καθώς και τα κλινικά δεδομένα, υποδεικνύουν ότι δοσολογικό μεσοδιάστημα 24 ωρών και 48 ωρών θα πρέπει να είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία των αλόγων, υπό την προϋπόθεση ότι χορηγείται ελάχιστη δόση 20 mg/kg σωματικού βάρους σε ζώα που λαμβάνουν θεραπεία κάθε 48 ώρες.

Τέλος, όσον αφορά τα σκευάσματα με δράση μακράς διάρκειας, με βάση τις διαθέσιμες μελέτες αποτελεσματικότητας και τις μελέτες φαρμακοκινητικής, δεν υπάρχουν στοιχεία που να οδηγούν στην παραδοχή ότι δοσολογικό μεσοδιάστημα 72 ωρών σε συνδυασμό με δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους θα ήταν ανεπαρκές για τα βοοειδή και τους χοίρους. Συνεπώς, τα δοσολογικά τους σχήματα παραμένουν αμετάβλητα.

Διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής

Οι εγκεκριμένες διάρκειες φαρμακευτικής αγωγής για τα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης τα οποία αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής κυμαινόταν από 1 ημέρα έως απροσδιόριστο ανώτατο όριο. Επιπλέον, σε αρκετές ΠΧΠ, η αναφερόμενη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής φαινόταν ασαφής και υπήρχαν επίσης ορισμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία δεν οριζόταν με ρητό τρόπο.

Προκειμένου να τεκμηριωθεί οποιαδήποτε διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής με προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη παρασχέθηκαν πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα και καθόλου προκλινικά δεδομένα.

Εικάζεται ότι η απαραίτητη διάρκεια φαρμακευτικής αγωγής για μια ασθένεια με συγκεκριμένο δραστικό συστατικό δεν εμφανίζει μεγάλες διαφορές μεταξύ των προϊόντων με την ίδια οδό χορήγησης. Συνεπώς, καθώς οι ενδείξεις των προϊόντων που αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής είναι συχνά παρόμοιες, θεωρείται εύλογη η εναρμόνιση της διάρκειας αγωγής για όλα τα προϊόντα. Δεδομένου του μακρού καταλόγου των νόσων και των στοχευόμενων παθογόνων για τα οποία έχει εγκριθεί η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη, αλλά και δεδομένων των ευρειών και όχι ιδιαίτερα συγκεκριμένων ενδείξεων, η

CVMP έκρινε αναγκαίο να καθορίσει το εύρος διάρκειας της φαρμακευτικής αγωγής. Ο ορισμός χρονικού εύρους επιτρέπει στον υπεύθυνο κτηνίατρο να προσαρμόσει τη διάρκεια της αγωγής ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες και την ατομική ανάρρωση ενός συγκεκριμένου περιστατικού. Επιπλέον, διασφαλίζει ότι το ευρύ φάσμα παθογόνων για τα οποία έχει εγκριθεί η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη μπορεί να αντιμετωπιστεί επαρκώς, συμπεριλαμβανομένων των εξαιρετικά ευαίσθητων παθογόνων και των ήπιων λοιμώξεων που ενδέχεται να απαιτούν συντομότερη διάρκεια θεραπείας, καθώς και των λιγότερο ευαίσθητων και πιο σοβαρών ή χρόνιων λοιμώξεων που ενδέχεται να απαιτούν μεγαλύτερο διάστημα θεραπείας.

Κατά την εξέταση των κατάλληλων κατώτατων και ανώτατων ορίων για τη διάρκεια της θεραπείας, η CVMP έλαβε υπόψη τις ακόλουθες γενικές αρχές. Δεδομένου ότι η βενζυλοπενικιλίνη είναι χρονοεξαρτώμενο αντιβιοτικό [δηλαδή η αντιβακτηριακή δράση συσχετίζεται με τον χρόνο κατά τον οποίο η «ελεύθερη» (μη δεσμευμένη) συγκέντρωση αντιβιοτικών διατηρείται πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση ($fT > MIC$) του παθογόνου] με αργό τρόπο δράσης, μια φαρμακευτική αγωγή με ανεπαρκή διάρκεια μπορεί να συνεπάγεται αποτυχία της θεραπείας. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, πρώτον λόγω της πίεσης επιλογής που ασκείται στους επιζήσαντες πληθυσμούς βακτηρίων που έχουν εκτεθεί στην πενικιλίνη και, δεύτερον, λόγω της αυξημένης πιθανότητας επανάληψης της αγωγής με αντιμικροβιακά. Από την άλλη πλευρά, η αδικαιολόγητα παρατεταμένη διάρκεια της αγωγής ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, να προκαλέσει μεγαλύτερη είσοδο αντιμικροβιακών στο περιβάλλον και να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Επιπλέον, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών, απαιτείται ένα ανώτατο όριο διάρκειας της αγωγής.

Βάσει των εκτιμήσεων σχετικά με τον τρόπο δράσης της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης και των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP πρότεινε κατώτατο όριο 3 ημερών, καθώς δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία ότι η θεραπεία με βενζυλοπενικιλίνη για μικρότερο χρονικό διάστημα είναι αποτελεσματική για οποιαδήποτε ένδειξη. Επιπλέον, η χορήγηση αγωγής διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών συνάδει με τις 72 ώρες που προτείνουν ορισμένοι ΚΑΚ.

Εκτός από το εν λόγω κατώτατο όριο των 3 ημερών, η CVMP έκρινε ότι ο περιορισμός της μέγιστης διάρκειας θεραπείας στις 7 ημέρες αντιπροσωπεύει την καλύτερη ισορροπία μεταξύ της ανάγκης για θεραπεία ήπιων, οξέων και πιο μέτριων έως σοβαρών λοιμώξεων έως την πλήρη υποχώρηση και της ανάγκης συνυπολογισμού της μειωμένης αποτελεσματικότητας στις χρόνιες λοιμώξεις.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι, μολονότι προτείνεται ανώτατο όριο 7 ημερών, εναπόκειται στη διακριτική ευχέρεια (κλινική κρίση) του υπεύθυνου κτηνιάτρου να διακόψει την αγωγή νωρίτερα (π.χ. μετά από 3 ή 5 ημέρες), εάν το επιτρέπει η κλινική κατάσταση του ζώου. Για την αντιμετώπιση των ανησυχιών ότι τα προϊόντα χρησιμοποιούνται επί 7 ημέρες αδιακρίτως σε πραγματικές συνθήκες, θα πρέπει να παρέχονται συστάσεις στον υπεύθυνο κτηνίατρο σχετικά με την κατάλληλη διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς, η CVMP συνέστησε την προσθήκη συστάσεων στην παράγραφο 3.9 (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0/4.9 (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της ΠΧΠ.

Όσον αφορά τα λίγα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης με δράση μακράς διάρκειας τα οποία αφορά η παρούσα παραπομπή, η CVMP πρότεινε διάρκεια αγωγής 1 έως 2 εφαρμογών με διάστημα 72 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων. Αυτή η διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής αντιστοιχεί στις 3 έως 7 ημέρες που προτείνονται για τα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης ταχείας δράσης, καθώς τα σκευάσματα με δράση μακράς διάρκειας επιτυγχάνουν κατά μέσο όρο επαρκή επίπεδα στο πλάσμα για περίπου 72 ώρες.

Αντίκτυπος στους χρόνους αναμονής

Η διάρκεια της αγωγής μπορεί να έχει επιπτώσεις στον χρόνο αναμονής. Ως εκ τούτου, για τα προϊόντα για τα οποία συνιστάται μεγαλύτερη μέγιστη διάρκεια αγωγής, θεωρήθηκε απαραίτητη η επανεξέταση

των πιθανών επιπτώσεων στον χρόνο αναμονής. Συνεπώς, για τα προϊόντα για τα οποία δεν κρίνεται απαραίτητη η προσαρμογή της διάρκειας αγωγής, δεν κρίθηκε απαραίτητη η επανεξέταση των χρόνων αναμονής, οι οποίοι παραμένουν όπως εγκρίθηκαν.

Οι διαθέσιμες μελέτες μείωσης καταλοίπων είναι ετερογενείς ως προς τη γενική τους ποιότητα, τις χορηγηθείσες δόσεις (6-30 mg προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης/kg σωματικού βάρους), τη διάρκεια της αγωγής (1-5 διαδοχικές ημέρες ανά διαστήματα 24 ωρών και δύο φορές σε διάστημα 72 ωρών στην περίπτωση προϊόντος με δράση μακράς διάρκειας), τον σχεδιασμό μελετών και τις μεθόδους αναλυτικής δοκιμής που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον, τα συμπεράσματα σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής που προκύπτουν από τα εν λόγω δεδομένα ποικίλλουν για πανομοιότυπα προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε διαφορετικά κράτη μέλη, π.χ. λόγω της προσθήκης διαφορετικών περιόδων ασφάλειας. Ενώ οι επί του παρόντος εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής έχουν καθοριστεί με βάση δεδομένα τα οποία ενδέχεται να μην πληρούν τις τρέχουσες ρυθμιστικές προσδοκίες, οι εν λόγω χρόνοι αναμονής δεν αμφισβητούνται, καθώς δεν έχει διαπιστωθεί καμία ένδειξη κινδύνου για τον καταναλωτή κατά τη διάρκεια των πολλών ετών κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων στην αγορά.

Για τα προϊόντα των οποίων η δόση προσαρμόστηκε, ελλείπει τυποποιημένης δέσμης δεδομένων για τον καθορισμό ασφαλών χρόνων αναμονής για τα μεμονωμένα προϊόντα που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η CVMP έπρεπε να εξετάσει άλλες προσεγγίσεις με σκοπό τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών.

Η παρέκταση των περιόδων αναμονής μεταξύ των διαφόρων προϊόντων μπορεί να εξεταστεί μόνο εάν συγκρίνονται και εξετάζονται προσεκτικά οι διαφορές στα σκευάσματα, αλλά και το μέγεθος των σωματιδίων και οι πιθανές διαφορές στην κρυστάλλωση, κάτι που δεν ήταν εφικτό στην παρούσα διαδικασία παραπομπής.

Εξετάστηκαν μοντέλα PK/PD και φαρμακοκινητικής με βάση τη φυσιολογία (PBPK), ωστόσο, η CVMP δεν θεώρησε κατάλληλες τις διαθέσιμες προσεγγίσεις μοντελοποίησης για τον καθορισμό νέων περιόδων αναμονής για την εν λόγω διαδικασία παραπομπής.

Δεδομένου ότι καμία από τις προσεγγίσεις που περιγράφονται ανωτέρω δεν θεωρήθηκε κατάλληλη για τον καθορισμό επικαιροποιημένων περιόδων αναμονής, η CVMP στήριξε την απόφασή της στις αρχές της φαρμακοκινητικής και στις γνώσεις σχετικά με τις ιδιότητες της ουσίας της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης, υποστηριζόμενη από το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων.

Συνοπτικά, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδεικνύουν συστηματική συσσώρευση προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης μετά από επανειλημμένες ενέσεις. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών των δεδομένων και της συνακόλουθης αβεβαιότητας, η CVMP έκρινε σκόπιμο να προστεθεί ένα χρονικό διάστημα ασφάλειας στους επί του παρόντος εγκεκριμένους χρόνους αναμονής για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών. Συνεπώς, στους εγκεκριμένους χρόνους αναμονής των προϊόντων των οποίων η μέγιστη διάρκεια αγωγής θα παραταθεί από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες πρέπει να προστεθεί χρονικό διάστημα ασφαλείας 2 ημερών. Σε αυτό το πλαίσιο, πρέπει να επισημανθεί ότι οι εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής θεωρήθηκαν ασφαλείς για την εγκεκριμένη δοσολογία – αυτό υποστηρίζεται επίσης από το γεγονός ότι δεν έχουν αναφερθεί σήματα στα κράτη μέλη της ΕΕ για σημαντικές παραβιάσεις καταλοίπων πενικιλίνης σε τρόφιμα μετά τη χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη, όπως εγκρίθηκαν. Ως εκ τούτου, το διάστημα ασφαλείας είναι ένα πρόσθετο προληπτικό μέτρο.

Όσον αφορά το γάλα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για έως και 5 ημέρες αγωγής κατέδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις πενικιλίνης «σταθερής κατάστασης» στο γάλα εμφανίζονται μετά τη δεύτερη ημέρα. Επομένως, δεν αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεων καταλοίπων πενικιλίνης στο γάλα με διάρκεια αγωγής έως 7 ημέρες στην ίδια δόση και οι χρόνοι

αναμονής για το γάλα δεν χρειάζεται να τροποποιηθούν προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

Αντίκτυπος στην περιβαλλοντική ασφάλεια

Η CVMP επικαιροποίησε τον υπολογισμό της προβλεπόμενης συγκέντρωσης στο έδαφος ώστε να αντικατοπτρίζει την προτεινόμενη περίοδο αγωγής διάρκειας 7 ημερών για βοοειδή, χοίρους και πρόβατα (ποδοδερματίτιδα) χρησιμοποιώντας τις προκαθορισμένες τιμές και τους υπολογισμούς της κατευθυντήριας γραμμής της CVMP σχετικά με την αξιολόγηση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων προς υποστήριξη των κατευθυντήριων γραμμών GL6 και GL38 της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Έγκριση Κτηνιατρικών Φαρμάκων (VICH) (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Αναθ.1- Διόρθ.1).

Στις περισσότερες εγκεκριμένες δόσεις, η ΠΠΣ εδάφους για βοοειδή, χοίρους και για τη ποδοδερματίτιδα των προβάτων υπερβαίνει το όριο δράσης των 100 µg/kg. Πρόκειται για τη συγκέντρωση στην οποία οι κατευθυντήριες γραμμές της VICH θεωρούν ότι υφίσταται δυνητικός κίνδυνος για το περιβάλλον και ενεργοποιούν μια πειραματική αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου φάσης II. Δεδομένου ότι δεν είναι διαθέσιμη αξιολόγηση της φάσης II, δεν κατέστη δυνατό να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο που προκαλεί (ή όχι) η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη στο περιβάλλον όταν χρησιμοποιείται σε βοοειδή, χοίρους και ποδοδερματίτιδα των προβάτων. Ωστόσο, ορισμένα προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας παραπομπής έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας με διάρκεια αγωγής 7 ημερών ή μεγαλύτερη. Συνεπώς, η αύξηση της διάρκειας της αγωγής για τα υπόλοιπα προϊόντα σε 7 ημέρες θα μπορούσε να συνεπάγεται τους ίδιους δυνητικούς περιβαλλοντικούς κινδύνους σε επίπεδο πεδίου που υφίστανται επί του παρόντος μετά τη χρήση σε βοοειδή, χοίρους ή πρόβατα (μόνο ποδοδερματίτιδα) από τη χρήση των προϊόντων που έχουν ήδη εγκριθεί με διάρκεια αγωγής 7 ημερών.

Η CVMP επεσήμανε ότι τα υφιστάμενα προϊόντα με διάρκεια αγωγής 7 ημερών και άνω έχουν αρχικά εγκριθεί πριν από την εφαρμογή της ανάγκης διενέργειας αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της VICH και είναι απίθανο να έχει αξιολογηθεί ο δυνητικός κίνδυνος για το περιβάλλον μετά τη χρήση αυτών των προϊόντων. Ωστόσο, η αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου των εγκεκριμένων προϊόντων δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένες ενδείξεις περιβαλλοντικού κινδύνου από τα προϊόντα για τα υφιστάμενα προϊόντα τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί με διάρκεια αγωγής 7 ημερών.

Όσον αφορά τα άλογα, τις αίγες και τις περισσότερες ενδείξεις για τα πρόβατα, ομοίως δεν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση κινδύνου ανεξάρτητα από τη διάρκεια της αγωγής, λόγω της παραδοχής ότι υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο μεμονωμένα ζώα και, ως εκ τούτου, η έκθεση του περιβάλλοντος είναι περιορισμένη.

Επίσης, δεν θεωρείται απαραίτητη η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου για τις γάτες και τους σκύλους.

Αντίκτυπος στην ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων

Οι ΚΑΚ υπέβαλαν ένα σύνολο συγκρίσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων και την τοπική ανοχή, συμπεριλαμβανομένων μελετών ασφάλειας των ζώων και συνδυασμένων μελετών διερεύνησης της φαρμακοκινητικής και/ή των καταλοίπων και της τοπικής ανοχής για όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός από τις αίγες.

Εκτός από την παροχή δεδομένων βιομηχανικής ιδιοκτησίας, οι περισσότεροι ΚΑΚ παρέπεμψαν επίσης σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία και παρείχαν ολοκληρωμένη περίληψη για την αντιμετώπιση πιθανών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων. Εν συντομία, παρά την έλλειψη μελετών τοξικότητας στην αναπαραγωγή, είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη

δεν είναι ούτε εμβρυοτοξική ούτε μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος. Επιπλέον, σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης, οποιεσδήποτε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες, οι λίγες γνωστές επηρεάζουν κυρίως το σύμπλοκο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε είδους αλλεργικής αντίδρασης, όπως αναπνευστική ανεπάρκεια, οίδημα ή κνίδωση.

Συνολικά, βάσει των μελετών που παρασχέθηκαν, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες και ότι η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη έχει μεγάλο περιθώριο ασφαλείας. Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης παρατηρήθηκαν σε διάφορα στοχεύόμενα ζωικά είδη, αλλά ήταν κυρίως ήπιες και παροδικές.

Όσον αφορά τον αντίκτυπο των προτεινόμενων τροποποιήσεων στην ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων, μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

Τυχόν προτεινόμενες τροποποιήσεις και διαγραφή ενδείξεων ή στοχευόμενων παθογόνων δεν θα αφορούσαν την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων.

Η εφαρμογή ελάχιστης δοσολογίας, των 10, 12 ή 20 mg/kg σωματικού βάρους στα διάφορα στοχεύόμενα ζωικά είδη δεν εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων.

Οι διαθέσιμες μελέτες για την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων κάλυπταν εφάπαξ ενέσεις έως 40 mg/kg και επανειλημμένες χορηγήσεις 30 mg/kg σε βοοειδή, επανειλημμένες χορηγήσεις 30 mg/kg σωματικού βάρους για 5 ημέρες σε πρόβατα και 60 mg/kg για 5 ημέρες σε χοίρους, σκύλους και γάτες με μηδενικές ή μηδενικές σοβαρές δυσμενείς επιπτώσεις. Για τα άλογα, οι μελέτες για την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων κάλυψαν επανειλημμένες χορηγήσεις έως και 60 mg/kg σε διάστημα 5 ημερών, ενώ αναφέρθηκαν μόνο ήπιες και παροδικές δυσμενείς επιδράσεις για τη συγκεκριμένη δοσολογία.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων κάλυπταν τα διαστήματα 24 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ταχείας δράσης σε όλα τα στοχεύόμενα ζωικά είδη, καθώς και 72 ωρών για τα σκευάσματα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης με δράση μακράς διάρκειας σε βοοειδή και χοίρους.

Η εφαρμογή αγωγής διάρκειας 3-7 ημερών δεν θεωρήθηκε ότι εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων. Αφενός, είναι εξαιρετικά απίθανο η χορήγηση κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος για 7 ημέρες να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες με διπλάσια δόση για 5 ημέρες. Αφετέρου, ορισμένα από τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη έχουν εγκριθεί για διάρκεια αγωγής 7 ημερών και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εδώ και πολλές δεκαετίες, χωρίς να αποκαλύπτονται αξιοσημείωτοι δυσανάλογοι κίνδυνοι με βάση τις εκθέσεις στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Ούτε η διάρκεια της θεραπείας ούτε η δοσολογία φαίνεται να επηρεάζουν την ασφάλεια στο σημείο έγχυσης, καθώς αυτές οι τοπικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν ήδη μετά την πρώτη ένεση και δεν σχετίζονται με τη χορηγούμενη δόση. Αυτό αποδείχθηκε σε δύο μελέτες σε βοοειδή με περιορισμό του όγκου έγχυσης ανά σημείο έγχυσης στα 20 ml και στις οποίες εμφανίστηκαν τοπικές αντιδράσεις σε ζώα που έλαβαν θεραπεία με 20 mg/kg και τα οποία δέχθηκαν ως επί το πλείστον 1 ή 2 ενέσεις, καθώς και σε ζώα που έλαβαν αγωγή με 40 mg/kg και δέχθηκαν ως επί το πλείστον 3 ή 4 ενέσεις.

Ωστόσο, για να ληφθούν υπόψη οι συστηματικές τοξικές δράσεις σε νεαρά χοιρίδια, οι οποίες είναι παροδικές αλλά μπορούν να θεωρηθούν δυνητικά θανατηφόρες, ιδίως σε υψηλότερες δόσεις, η CVMP συνέστησε τη συμπερίληψη σχετικής προειδοποίησης στην παράγραφο 3.6 (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0)/4.6 (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της ΠΧΠ και στην αντίστοιχη παράγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Αντίκτυπος στον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής

Η εφαρμογή των προειδοποιήσεων σχετικά με την κατάσταση ευπάθειας των στοχευόμενων παθογόνων στις πληροφορίες του προϊόντος και η διαγραφή των ανθεκτικών στοχευόμενων παθογόνων σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις θα έχει θετικό αντίκτυπο στον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Η επισήμανση στις πληροφορίες προϊόντος συγκεκριμένων παθογόνων με ήδη επισφαλή κατάσταση ευπάθειας για τα οποία η χρήση της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης ενδέχεται να οδηγήσει σε έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας θα στηρίξει τη λήψη αποφάσεων από τους κτηνιάτρους για τη χορήγηση αγωγής με βάση τη συνετή χρήση.

Η εφαρμογή χαμηλότερου ορίου δόσης σύμφωνα με την προσέγγιση που εξηγείται λεπτομερώς στο κεφάλαιο σχετικά με τη δοσολογία και το διάστημα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Η κατάργηση δόσεων κάτω από τα μεμονωμένα όρια για τα οποία δεν υπάρχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, ακόμη και για τα πλέον ευπαθή στοχευόμενα παθογόνα στα διάφορα είδη ζώων, θα συνιστούσε σημαντική βελτίωση όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Επιπλέον, η διαγραφή των διαστημάτων 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων για είδη ζώων εκτός των αλόγων αποτελεί περαιτέρω βελτίωση για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Με την εξασφάλιση επαρκών ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων, είναι πιθανότερο να επιτευχθούν οι σχετικές συγκεντρώσεις ιστών πάνω από το MIC για επαρκώς μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής θεωρείται ότι μειώνεται με την εφαρμογή αγωγής διάρκειας 3-7 ημερών. Πρώτον, θα ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής μετά την αποτυχία της θεραπείας λόγω ανεπαρκούς διάρκειας της αγωγής. Επίσης, θα αποτραπούν παρατεταμένες θεραπείες άνω των 7 ημερών, οι οποίες αυξάνουν την είσοδο αντιμικροβιακών ουσιών στο περιβάλλον και, π.χ., στα λύματα, γεγονός που προωθεί την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Επιπλέον, η παρατεταμένη φαρμακευτική αγωγή που απαιτείται λόγω της μειωμένης ευπάθειας των υπό θεραπεία παθογόνων ευνοεί την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και, ως εκ τούτου, η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει πάντα να περιορίζεται στην ελάχιστη αναγκαία.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Άμεσο θεραπευτικό όφελος

Η βενζυλοπενικιλλίνη είναι αντιβιοτικό πρώτης γραμμής περιορισμένου φάσματος που ανήκει στην κατηγορία D κατά AMEG. Είναι πλέον δραστική έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων και έχει περιορισμένη δραστηριότητα έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλλίνη στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες σε βοοειδή, άλογα, πρόβατα, αίγες, χοίρους, σκύλους και γάτες για την αποτελεσματική θεραπεία ευρέος φάσματος λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια ευαίσθητα στη βενζυλοπενικιλλίνη και πλήττουν διάφορα συστήματα οργάνων.

Πρόσθετα οφέλη

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλλίνη είναι καλώς ανεκτά, προκαλώντας ως επί το πλείστον μόνο ήπιες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης και χωρίς σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες στα στοχευόμενα ζώα.

Η μικροβιακή αντοχή στη βενζυλοπενικιλλίνη περιγράφεται επαρκώς. Ωστόσο, αρκετά στοχευόμενα παθογόνα, ιδίως τα θετικά κατά Gram βακτήρια, παραμένουν ευαίσθητα στη βενζυλοπενικιλλίνη.

Αξιολόγηση κινδύνου

Η ποιότητα και η ασφάλεια του χρήστη δεν ενέπιπταν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και, ως εκ τούτου, δεν αξιολογήθηκαν συγκεκριμένα.

Για ορισμένα προϊόντα που αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, προσδιορίστηκε ένας κίνδυνος που υποδεικνύει ένα ακατάλληλο δοσολογικό σχήμα, ήτοι υπερβολικά χαμηλές δόσεις, υπερβολικά σύντομες καθώς και υπερβολικά μεγάλες διάρκειες αγωγής και υπερβολικά μεγάλα διαστήματα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων σε σχέση με τις ενδείξεις τους.

Ο κίνδυνος ακατάλληλου δοσολογικού σχήματος είναι αλληλένδετος με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Σε ό, τι αφορά τα τελευταία, αναγνωρίστηκαν ειδικά στοχευόμενα παθογόνα που παρουσίαζαν επίκτητη μικροβιακή αντοχή, χαμηλή ευπάθεια ή ακόμη και εγγενή αντοχή.

Επιπλέον, προσδιορίστηκαν ενδείξεις που δεν συνάδουν με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις.

Εκτός από τη συστημική τοξική δράση σε νεαρά χοιρίδια, δεν εντοπίστηκαν άλλοι κίνδυνοι όσον αφορά την υγεία των στοχευόμενων ζώων.

Ένας πιθανός κίνδυνος για την ασφάλεια των καταναλωτών σε σχέση με τους χρόνους αναμονής έχει προσδιοριστεί για τα προϊόντα για τα οποία η διάρκεια της αγωγής έχει παραταθεί έως και 7 ημέρες.

Για τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε γάτες, σκύλους, άλογα, αίγες και στις περισσότερες ενδείξεις για πρόβατα, η έκθεση του περιβάλλοντος είναι χαμηλή και, ως εκ τούτου, δεν αναμένεται κανένας κίνδυνος για το περιβάλλον. Λόγω υψηλότερης έκθεσης, θα μπορούσε θεωρητικά να υπάρχει πιθανός κίνδυνος για το περιβάλλον σε προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε βοοειδή, χοίρους και ποδοδερματίτιδα των προβάτων.

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα και την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής θα μετριαστούν με την προσαρμογή του ελάχιστου ορίου δόσης στα 10 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή, πρόβατα, αίγες και χοίρους, τα 12 mg/kg σωματικού βάρους σε ίππους, τα 20 mg/kg σωματικού βάρους σε σκύλους και γάτες, και με την κατάργηση των ενδιάμεσων των δόσεων χρονικών διαστημάτων 48 ωρών σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη, εκτός από τα άλογα, και για τα άλογα εάν οι δόσεις είναι κάτω των 20 mg/kg σωματικού βάρους, καθώς και με την εναρμόνιση της διάρκειας αγωγής από 3 έως 7 ημέρες για όλα τα προϊόντα.

Περαιτέρω μέτρα διαχείρισης του κινδύνου είναι η διαγραφή ορισμένων ενδείξεων και αρκετών στοχευόμενων παθογόνων, καθώς και η συμπερίληψη προειδοποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος για την ένδειξη της μικροβιακής αντοχής ή της μειωμένης ευπάθειας σε συγκεκριμένα στοχευόμενα παθογόνα.

Οι ενδείξεις και τα στοχευόμενα παθογόνα που δεν συνάδουν με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις ή την τρέχουσα ονοματολογία πρέπει να αναδιατυπωθούν ή να διαγραφούν αντίστοιχα.

Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ασφάλεια στα νεαρά χοιρίδια μετριάζεται με τη συμπερίληψη προειδοποίησης στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η διαχείριση του κινδύνου που προκύπτει για τον καταναλωτή από την εναρμόνιση της μέγιστης διάρκειας της αγωγής στις 7 ημέρες επιτυγχάνεται με την προσθήκη ενός δεύτερου χρόνου αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς. Η πρώτη περίοδος αναμονής αντιπροσωπεύει την ήδη καθιερωμένη περίοδο για την αρχικά εγκεκριμένη διάρκεια της αγωγής, ενώ η δεύτερη περίοδος ισχύει για την παράταση της διάρκειας αγωγής από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες και χαρακτηρίζεται από πρόσθετο διάστημα ασφάλειας 2 ημερών. Επιπλέον, η CVMP αποφάσισε ότι οι χρόνοι αναμονής για το γάλα δεν χρειάζεται να τροποποιηθούν προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

Δεδομένου ότι ο κίνδυνος για το περιβάλλον δεν έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής διότι ορισμένα προϊόντα υπάρχουν ήδη στην αγορά με διάρκεια αγωγής 7 ημερών ή περισσότερο χωρίς αποδεδειγμένο κίνδυνο για την ασφάλεια, δεν θα συμπεριληφθούν πρόσθετα μέτρα

περιορισμού του κινδύνου για την προστασία του περιβάλλοντος. Οποιαδήποτε μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου στα υφιστάμενα προϊόντα θα παραμείνουν.

Αξιολόγηση της συνολικής σχέσης οφέλους-κινδύνου

Τα ενέσιμα προϊόντα προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλλίνης θεωρούνται αποτελεσματικά φάρμακα κατά διαφόρων σύμπλοκων νόσων που προκαλούνται από ευπαθή βακτήρια στα στοχευόμενα είδη βοοειδών, προβάτων, αιγών, αλόγων, χοίρων, σκύλων και γατών. Η βενζυλοπενικιλλίνη είναι αντιβιοτικό κατηγορίας D κατά AMEG, το οποίο πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όποτε είναι δυνατόν.

Όπως και κάθε άλλο αντιβιοτικό, η βενζυλοπενικιλλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με σύνεση και μόνο όταν απαιτείται από ιατρική άποψη. Επιπλέον, οποιαδήποτε περιττή χρήση, υπερβολικά μακρές περίοδοι αγωγής και υποδοσολογία θα πρέπει να αποφεύγονται όπως αναφέρεται από την AMEG.

Η αξιολόγηση της δοσολογίας, των ενδιάμεσων δοσολογικών μεσοδιαστημάτων και της διάρκειας της αγωγής αποκάλυψε για ορισμένα προϊόντα τα οποία αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής πολύ χαμηλές δόσεις, πολύ σύντομες καθώς και πολύ μεγάλες διάρκειες αγωγής και πολύ μεγάλα διαστήματα χρήσης. Συνεπώς, το δοσολογικό σχήμα αυτών των προϊόντων πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να διασφαλίζεται η αποτελεσματική χρήση για τις προτεινόμενες ενδείξεις, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Επιπλέον, οι ενδείξεις για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα χρήζουν αναθεώρησης, ιδίως όσον αφορά την τρέχουσα κατάσταση ευαισθησίας των στοχευόμενων παθογόνων.

Η διάρκεια της αγωγής αξιολογήθηκε περαιτέρω όσον αφορά τους κινδύνους για την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων, το περιβάλλον και την ασφάλεια των καταναλωτών που σχετίζονται με τους χρόνους αναμονής. Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητη όσον αφορά την ασφάλεια των στοχευόμενων ζώων και το περιβάλλον. Όσον αφορά τους χρόνους αναμονής, οι προτεινόμενοι πρόσθετοι χρόνοι αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς, καθώς και η διατήρηση των επί του παρόντος εγκεκριμένων περιόδων αναμονής για το γάλα θεωρήθηκαν ότι διασφαλίζουν την ασφάλεια των καταναλωτών.

Πόρισμα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Αφού έλαβε υπόψη τους λόγους της παραπομπής και τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά τα υπό εξέταση προϊόντα, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών που αναφέρονται στις πληροφορίες προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Λόγοι για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CVMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 82 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 για τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό το οποίο διατίθεται υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων για ενδομυϊκή και υποδόρια χορήγηση.
- Η CVMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα προς στήριξη των ενδείξεων, της δοσολογίας (συμπεριλαμβανομένου του ενδιάμεσου των δόσεων χρονικού διαστήματος), της διάρκειας της αγωγής, της μείωσης των καταλοίπων, του περιβαλλοντικού κινδύνου, της ασφάλειας των στοχευόμενων ζώων και του κινδύνου για τη μικροβιακή αντοχή στη δημόσια υγεία.

- Η CVMP επισήμανε ότι τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη έχουν εγκριθεί εδώ και δεκαετίες βάσει προηγούμενων κανονιστικών και επιστημονικών πλαισίων.
- Η CVMP έκρινε ότι η προκαϊνούχος βενζυλοπενικιλίνη είναι αντιμικροβιακός παράγοντας με περιορισμένο φάσμα δράσης και ευρύ περιθώριο ασφάλειας που εξακολουθεί να είναι εν γένει αποτελεσματικός έναντι μιας σειράς συνήθων νόσων που προσβάλλουν τα τροφοπαραγωγά ζώα. Η CVMP θεώρησε σημαντικό να παράσχει στους κτηνιάτρους τα απαραίτητα εργαλεία για την ορθή χρήση της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης ως αντιμικροβιακού παράγοντα πρώτης επιλογής, σύμφωνα με τις συστάσεις της AMEG, τις κατευθυντήριες γραμμές και τις εθνικές πολιτικές.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω και με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενδείξεις και τα δοσολογικά σχήματα (δοσολογία και διάρκεια αγωγής) των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αναθεωρηθούν.
- Για τα προϊόντα των οποίων το δοσολογικό σχήμα τροποποιήθηκε, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδωδιμους ιστούς που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία θα πρέπει επίσης να αναθεωρηθούν με την προσθήκη χρονικού διαστήματος ασφάλειας 2 ημερών, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών. Η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το γάλα παρέχουν ήδη επαρκείς εγγυήσεις για την ασφάλεια των καταναλωτών και δεν χρειάζεται να τροποποιηθούν.
- Η CVMP θεώρησε χρήσιμο να συμπεριληφθούν πρόσθετες πληροφορίες στις πληροφορίες προϊόντος σχετικά με τον τρόπο δράσης της προκαϊνούχου βενζυλοπενικιλίνης και την τρέχουσα ευαισθησία των παθογόνων-στόχων για την υποστήριξη της αποτελεσματικής χρήσης των εν λόγω προϊόντων για συγκεκριμένες ενδείξεις.

Γνώμη της CVMP

Κατά συνέπεια, η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό, τα οποία διατίθενται υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων για ενδομυϊκή και υποδόρια χορήγηση, παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος, όπως περιγράφεται στο παράρτημα III.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν προκαϊνούχο βενζυλοπενικιλίνη ως μοναδικό δραστικό συστατικό, τα οποία διατίθενται υπό μορφή ενέσιμων εναιωρημάτων.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Σημείωση:

Αυτές οι τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Οι υφιστάμενες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή του κειμένου κατά περίπτωση) ώστε να αντικατοπτρίζουν τη συμφωνηθείσα διατύπωση, σύμφωνα με τα κατωτέρω, μόνο για ενδομυϊκή και υποδόρια οδό χορήγησης.

A. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

3.2 Θεραπευτικές ενδείξεις για κάθε είδος ζώου (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 4.2

Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να διαγραφούν, κατά περίπτωση, οι ακόλουθοι παθογόνοι παράγοντες:

Όλα τα είδη που ανήκουν στην τάξη των εντεροβακτηριοειδών, ιδίως τα *Salmonella* spp., *Escherichia coli* και *Proteus* spp. Όλα τα είδη που ανήκουν στην τάξη των Enterobacterales, ιδίως *Salmonella* spp., *Escherichia coli* και *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., ιδίως *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Είδη που ανήκουν στην ομάδα των *Staphylococcus intermedius*, ιδίως τα *S. intermedius* και *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. που παράγει β-λακταμάση

Να διαγραφεί, κατά περίπτωση:

- Οποιαδήποτε ένδειξη για τη σαλμονέλωση.
- «*Streptococcus equi*» σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός από τα άλογα.
- «Διατηρείται μετά τη γέννηση» σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός από τα άλογα.

Να αντικατασταθεί, κατά περίπτωση:

- «*Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη βενζυλοπενικιλίνη)» με «*Staphylococcus aureus*».
- «Διατηρείται μετά τη γέννηση» με τη φράση «πρόληψη της οξείας σηπτικής μητρίτιδας που προκαλείται από κατακρατούμενες εμβρυϊκές μεμβράνες» στα άλογα.

Να αναθεωρηθεί, κατά περίπτωση, η ακόλουθη ονοματολογία:

«*Glaesserella parasuis*» αντί για «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» αντί για «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» αντί για «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να προστεθούν οι ακόλουθες συστάσεις σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

Κατόπιν απορρόφησης, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στις βιολογικές μεμβράνες (π.χ. αιματο-εγκεφαλικός φραγμός) καθώς είναι ιονισμένη και ασθενώς διαλυτή στα λιπίδια. Η χρήση του προϊόντος για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας ή των λοιμώξεων του ΚΝΣ λόγω π.χ. *Streptococcus suis* ή *Listeria monocytogenes* μπορεί να μην είναι αποτελεσματική. Επιπλέον, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στα κύτταρα των θηλαστικών και, ως εκ τούτου, το εν λόγω προϊόν ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην αντιμετώπιση των ενδοκυτταρικών παθογόνων, π.χ. *Listeria monocytogenes*.

Να προστεθεί η ακόλουθη διατύπωση, κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη τα στοχευόμενα παθογόνα που επιτρέπονται στα είδη ζώων στο πλαίσιο των επιμέρους αδειών κυκλοφορίας:

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές MIC ή προφίλ κατανομής με δύο μέγιστα που υποδηλώνουν επίκτητη αντοχή για τα ακόλουθα βακτήρια:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. που προκαλούν MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. και *S. suis* στους χοίρους·
- *Fusobacterium necrophorum* που προκαλεί μητρίτιδα και *Mannheimia haemolytica* (μόνο σε ορισμένα κράτη μέλη), καθώς και *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* και *Trueperella pyogenes* στα βοοειδή·
- *S. aureus*, αρνητικοί στην πηκτάση *Staphylococci* και *Enterococcus* spp. στους σκύλους·
- *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus felis* στις γάτες.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας κατά τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τα εν λόγω βακτήρια.

3.6 Ανεπιθύμητα συμβάντα (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα) (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να προστεθεί σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί για χρήση σε χοιρίδια η ακόλουθη διατύπωση:

Έχουν παρατηρηθεί συστηματικές τοξικές δράσεις σε νεαρά χοιρίδια, οι οποίες είναι παροδικές αλλά μπορεί να είναι θανατηφόρες, ιδίως σε υψηλότερες δόσεις.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 4.9 Δοσολογία και οδός χορήγησης (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να αντικατασταθεί σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα η τρέχουσα σύσταση για τη διάρκεια της αγωγής με την ακόλουθη διατύπωση:

Η διάρκεια της αγωγής κυμαίνεται από 3 έως 7 ημέρες.

Να προστεθούν οι ακόλουθες συστάσεις σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

Η κατάλληλη διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να επιλέγεται με βάση τις κλινικές ανάγκες και την ατομική ανάρρωση του υπό θεραπεία ζώου. Θα πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα πρόσβασης στον στοχευόμενο ιστό και στα χαρακτηριστικά του στοχευόμενου παθογόνου.

Να διαγραφεί, κατά περίπτωση, κάθε αναφορά σε διάστημα 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων:

- σε άλλα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός των αλόγων·
- στα άλογα, εάν οι δόσεις είναι μικρότερες των 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Να αντικατασταθεί, όπου επιτρέπονται χαμηλότερες δοσολογίες, το χαμηλότερο όριο δοσολογίας κατά:

- 10 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή, πρόβατα, αίγες και χοίρους·
- 12 mg/kg σωματικού βάρους σε άλογα,
- 20 mg/kg σωματικού βάρους σε σκύλους και γάτες

Οι ειδικές δοσολογικές συστάσεις για τη δοσολογία είναι υψηλότερες από αυτές που αναφέρονται ανωτέρω και το εύρος δόσεων θα πρέπει να διατηρείται.

3.12 Χρόνοι αναμονής (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **4.11 Χρόνος(οι) αναμονής** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

[Είδος]

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: x ημέρες^[1] για διάρκεια αγωγής < 3 ημέρες > < 3-5 ημέρες >^[2]
y ημέρες^[3] για τη διάρκεια αγωγής <4-7 ημέρες> <6-7 ημέρες>^[4]

^[1] αρχικώς εγκεκριμένος χρόνος αναμονής σε ημέρες

^[2] αρχικώς εγκεκριμένη διάρκεια αγωγής

^[3] αρχικώς εγκεκριμένη περίοδος αναμονής σε ημέρες + διάστημα ασφαλείας 2 ημερών

^[4] παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες

[κείμενο]: Πληροφορίες προς συμπλήρωση

<κείμενο>: Επιλογές που πρέπει να επιλεγούν κατά περίπτωση

4.2 Φαρμακοδυναμική (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη διατύπωση:

Τα Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, τα περισσότερα *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. και *Pseudomonas* spp., καθώς και *Staphylococcus* spp. που παράγουν β-λακταμάση είναι ανθεκτικά.

Να διαγραφεί, κατά περίπτωση:

Οποιοδήποτε από τα βακτήρια-στόχους που αναγράφονται στην παρούσα παράγραφο αλλά δεν αναφέρονται στην ένδειξη.

Να διαγραφούν, κατά περίπτωση, τα ακόλουθα παθογόνα:

Όλα τα είδη που ανήκουν στην τάξη των εντεροβακτηριοειδών, ιδίως *Salmonella* spp., *Escherichia coli* και *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., ιδίως *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Είδη που ανήκουν στην ομάδα των *Staphylococcus intermedius*, ιδίως τα *S. intermedius* και *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. που παράγει β-λακταμάση

Να αντικατασταθεί, κατά περίπτωση:

«*Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στην βενζυλοπενικιλίνη)» με «*Staphylococcus aureus*».

Να αναθεωρηθεί, κατά περίπτωση, η ακόλουθη ονοματολογία:

«*Glaesserella parasuis*» αντί για «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» αντί για «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» αντί για «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

B. Επισήμανση

Εξωτερική συσκευασία

7. ΧΡΟΝΟΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

[Είδος]

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: x ημέρες^[1] για διάρκεια αγωγής < 3 ημέρες > < 3-5 ημέρες >^[2]
y ημέρες^[3] για τη διάρκεια αγωγής <4-7 ημέρες> <6-7 ημέρες>^[4]

^[1] αρχικώς εγκεκριμένος χρόνος αναμονής σε ημέρες

^[2] αρχικώς εγκεκριμένη διάρκεια αγωγής

^[3] αρχικώς εγκεκριμένη περίοδος αναμονής σε ημέρες + διάστημα ασφαλείας 2 ημερών

^[4] παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες

[κείμενο]: Πληροφορίες προς συμπλήρωση

<κείμενο>: Επιλογές που πρέπει να επιλεγούν κατά περίπτωση

Στοιχειώδης συσκευασία

5. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **5. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

[Είδος]

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: x ημέρες^[1] για διάρκεια αγωγής < 3 ημέρες > < 3-5 ημέρες >^[2]
y ημέρες^[3] για τη διάρκεια αγωγής <4-7 ημέρες> <6-7 ημέρες>^[4]

^[1] αρχικώς εγκεκριμένος χρόνος αναμονής σε ημέρες

^[2] αρχικώς εγκεκριμένη διάρκεια αγωγής

^[3] αρχικώς εγκεκριμένη περίοδος αναμονής σε ημέρες + διάστημα ασφαλείας 2 ημερών

^[4] παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες

[κείμενο]: Πληροφορίες προς συμπλήρωση

<κείμενο>: Επιλογές που πρέπει να επιλεγούν κατά περίπτωση

C. Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Θεραπευτικές ενδείξεις (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **4. ΕΝΔΕΙΞΗ(-ΕΙΣ)** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να διαγραφούν, κατά περίπτωση, οι ακόλουθοι παθογόνοι παράγοντες:

Όλα τα είδη που ανήκουν στην τάξη των εντεροβακτηριοειδών, ιδίως τα *Salmonella* spp., *Escherichia coli* και *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., ιδίως *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Είδη που ανήκουν στην ομάδα των *Staphylococcus intermedius*, ιδίως τα *S. intermedius* και *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. που παράγει β-λακταμάση

Να διαγραφεί, κατά περίπτωση:

- Οποιαδήποτε ένδειξη για τη σαλμονέλλωση.
- «*Streptococcus equi*» σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός από τα άλογα.
- «Διατηρείται μετά τη γέννηση» σε όλα τα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός από τα άλογα.

Να αντικατασταθεί, κατά περίπτωση:

- «*Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στην βενζυλοπενικιλίνη)» με «*Staphylococcus aureus*».
- «Διατηρείται μετά τη γέννηση» με τη φράση «Πρόληψη της οξείας σηπτικής μητρίτιδας που προκαλείται από κατακρατούμενες εμβρυϊκές μεμβράνες» στα άλογα.

Να αναθεωρηθεί, κατά περίπτωση, η ακόλουθη ονοματολογία:

«*Glaesserella parasuis*» αντί για «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» αντί για «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» αντί για «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

6. Ειδικές προειδοποιήσεις (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ)

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ) (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Ειδικές προειδοποιήσεις: (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου: (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να προστεθούν οι ακόλουθες συστάσεις σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

Κατόπιν απορρόφησης, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στις βιολογικές μεμβράνες (π.χ. αιματο-εγκεφαλικός φραγμός) καθώς είναι ιονισμένη και ασθενώς διαλυτή στα λιπίδια. Η χρήση του προϊόντος για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας ή των λοιμώξεων του ΚΝΣ λόγω π.χ. *Streptococcus suis* ή *Listeria monocytogenes* μπορεί να μην είναι αποτελεσματική. Επιπλέον, η βενζυλοπενικιλίνη διεισδύει πλημμελώς στα κύτταρα των θηλαστικών, επομένως, το προϊόν αυτό μπορεί να έχει μικρή επίδραση στη θεραπεία των ενδοκυτταρικών παθογόνων, π.χ., του *Listeria monocytogenes*.

Να προστεθεί η ακόλουθη διατύπωση, κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη τα στοχευόμενα παθογόνα που επιτρέπονται στα είδη ζώων στο πλαίσιο των επιμέρους αδειών κυκλοφορίας:

Έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές MIC ή προφίλ κατανομής με δύο μέγιστα που υποδηλώνουν επίκτητη αντοχή για τα ακόλουθα βακτήρια:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. που προκαλούν MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. και *S. suis* στους χοίρους.
- *Fusobacterium necrophorum* που προκαλεί μητρίτιδα και *Mannheimia haemolytica* (μόνο σε ορισμένα κράτη μέλη), καθώς και *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* και *Trueperella pyogenes* στα βοοειδή.
- *S. aureus*, αρνητικοί στην πηκτάση *Staphylococci* και *Enterococcus* spp. στους σκύλους
- *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus felis* στις γάτες.

Η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας κατά τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τα εν λόγω βακτήρια.

7. Ανεπιθύμητα συμβάντα (υπόδειγμα QRD, έκδοση 9.0) / **6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να προστεθεί σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν εγκριθεί για χρήση σε χοιρίδια η ακόλουθη διατύπωση:

Έχουν παρατηρηθεί συστηματικές τοξικές δράσεις σε νεαρά χοιρίδια, οι οποίες είναι παροδικές αλλά μπορούν να θεωρηθούν δυνητικά θανατηφόρες, ιδίως σε υψηλότερες δόσεις.

8. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδοί χορήγησης (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Να αντικατασταθεί σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα η τρέχουσα σύσταση για τη διάρκεια της αγωγής με την ακόλουθη διατύπωση:

Η διάρκεια της αγωγής κυμαίνεται από 3 έως 7 ημέρες.

Να προστεθούν οι ακόλουθες συστάσεις σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

Η κατάλληλη διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να επιλέγεται με βάση τις κλινικές ανάγκες και την ατομική ανάρρωση του υπό θεραπεία ζώου. Θα πρέπει να εξεταστεί η δυνατότητα πρόσβασης στον στοχευόμενο ιστό και στα χαρακτηριστικά του στοχευόμενου παθογόνου.

Να διαγραφεί, κατά περίπτωση, κάθε αναφορά σε διάστημα 48 ωρών μεταξύ των διαδοχικών δόσεων:

- σε άλλα στοχευόμενα ζωικά είδη εκτός των αλόγων·
- στα άλογα, εάν οι δόσεις είναι μικρότερες των 20 mg/kg σωματικού βάρους.

Να αντικατασταθεί, όπου επιτρέπονται χαμηλότερες δοσολογίες, το χαμηλότερο όριο δοσολογίας κατά:

10 mg/kg σωματικού βάρους σε βοοειδή, πρόβατα, αίγες και χοίρους·

12 mg/kg σωματικού βάρους σε άλογα,

20 mg/kg σωματικού βάρους σε σκύλους και γάτες

Οι ειδικές δοσολογικές συστάσεις είναι υψηλότερες από αυτές που αναφέρονται ανωτέρω και το εύρος δόσεων θα πρέπει να διατηρείται.

10. Χρόνοι αναμονής (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / **10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ** (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

[Είδος]

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: x ημέρες^[1] για διάρκεια αγωγής < 3 ημέρες > < 3-5 ημέρες >^[2]
y ημέρες^[3] για τη διάρκεια αγωγής <4-7 ημέρες> <6-7 ημέρες>^[4]

^[1] αρχικώς εγκεκριμένος χρόνος αναμονής σε ημέρες

^[2] αρχικώς εγκεκριμένη διάρκεια αγωγής

^[3] αρχικώς εγκεκριμένη περίοδος αναμονής σε ημέρες + διάστημα ασφαλείας 2 ημερών

^[4] παρατεταμένη διάρκεια θεραπείας από 3 ή 5 ημέρες σε 7 ημέρες

[κείμενο]: Πληροφορίες προς συμπλήρωση

<κείμενο>: Επιλογές που πρέπει να επιλεγούν κατά περίπτωση