

**ANNEX I: LIJST MET DE HANDELSNAMEN VAN DE DIERGENEESMIDDELEN VOOR VOEDSELPRODUCERENDE DIEREN  
GEBASEERD OP BENZATHINE PENICILLINE EN VAN DE REGISTRATIEHOUDERS IN DE EU LIDSTATEN, IJSLAND EN  
NOORWEGEN.**

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

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

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

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

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

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

Lidstaat	Handelsnaam	Sterkte	Registratiehouder	Adres
<b>Spanje (cont.)</b>	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
<b>Zweden</b>				
<b>Engeland</b>	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
<b>Ijsland</b>	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
<b>Noorwegen</b>				

## BIJLAGE II

### WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR SCHORSING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

#### 1. Inleiding

Benzylpenicilline is een bactericide antibioticum dat werkzaam is tegen de meeste Gram-positieve bacteriën, Gram-negatieve kokken en enkele andere Gram-negatieve bacteriën, spirocheten en actinomyces. Het is niet werkzaam tegen penicillinasevormende stammen. De minimaal remmende concentraties (MIC's – minimal inhibitory concentrations) van benzylpenicilline zijn over het algemeen laag. De *in-vitro*-MIC's voor gevoelige organismen variëren van 0,06 µg/ml tot 0,125 µg/ml. Gram-positieve bacteriën zijn gevoeliger dan Gram-negatieve. De bactericide werking van benzylpenicilline is tijdsafhankelijk (concentratieonafhankelijk). Daarom moeten gedurende een aanzienlijk deel van het doseringsinterval serumspiegels hoger dan het omslagpunt worden gehandhaafd.

Op 3 oktober 2001 heeft de Irish Medicines Board krachtens artikel 20 van Richtlijn 81/851/EEG van de Raad, als gewijzigd, bij het EMEA een verzoek voor een verwijzingsprocedure ingediend voor de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle diergeneesmiddelen die injecteerbare formuleringen met benzathinebenzylpenicilline bevatten bestemd voor toediening aan voedselproducerende diersoorten. Na een besluit van de Irish Medicines Board tot schorsing in Ierland van vergunningen voor het in de handel brengen van injecteerbare formuleringen (met vertraagde afgifte) die benzathinebenzylpenicilline bevatten, omdat weefsels (injectieplaatsen) van behandelde dieren na het verstrijken van de wachttijd nog residuen van (benzyl)penicilline bleken te bevatten die hoger waren dan de maximumwaarde voor residuen (MRL), werd het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) verzocht zich uit te spreken over de vraag of, gelet op de gegevens betreffende afbraak van residuen en de beschikbare gepubliceerde literatuur over de afbraak van residuen van benzathinebenzylpenicilline bij toediening door injectie, vanuit het oogpunt van het belang van de Gemeenschap ten aanzien van de bescherming van de veiligheid van de consument, de wachttijd dient te worden verlengd.

#### 2. Vaststellen van MRL's voor penicilline

Diverse gevallen van allergische reacties bij de mens na de inname van voedsel met penicillineresiduen werden door het Gezamenlijk Comité van deskundigen voor levensmiddelenadditieven van de FAO/WHO (JECFA - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) beoordeeld. In de gepubliceerde literatuur waren ook andere gevallen gemeld die niet beschikbaar waren voor het JECFA. Het was duidelijk dat penicillineresiduen bij consumenten allergische reacties hebben veroorzaakt en dat sommige van deze reacties ernstig waren.

Bij het vaststellen van de MRL's voor de penicillines heeft het CVMP dezelfde aanpak gevolgd als het JECFA. In het licht van de gevallen van allergische reacties bij zeer lage doses heeft het JECFA aanbevolen dat de dagelijkse inname van benzylpenicilline uit voedsel zo laag mogelijk moet worden gehouden en in elk geval lager dan 30 µg. Het CVMP stelde de MRL's zodanig vast dat de inname door de consument uit alle voedingsmiddelen deze drempelwaarde van 30 µg niet zou overschrijden. Bijgevolg waren de door het CVMP vastgestelde MRL's 50 µg/kg voor eetbare weefsels. De aanbeveling was gebaseerd op de resultaten van onderzoeken bij de mens, terwijl het JECFA zich ervan bewust was dat deze aanvaardbare dagelijkse inname (ADI – acceptable daily intake) het risico voor uitermate gevoelige personen niet volledig wegneemt. De ADI voor benzylpenicilline was dus niet gebaseerd op een No Observed Effect Level in een langetermijnonderzoek bij de gevoeligste soorten, wat de meest gebruikte methode is om ADI's te bepalen en die een levenslange blootstelling aan de stof veronderstelt. In plaats daarvan was de ADI gebaseerd op een benadering waarbij rekening werd gehouden met de acute allergische effecten van benzylpenicilline bij de mens, omdat deze als de meest relevante factor bij de evaluatie van de veiligheid van benzylpenicilline werden gezien.



### 3. Onderzoeken naar afbraak van residuen

In de onderzoeken naar afbraak van residuen bij runderen die vóór 1990 werden uitgevoerd, werd gebruik gemaakt van niet-gevalideerde bioassays. De residuen werden geëxtraheerd uit weefsels met behulp van methoden gebaseerd op waterige oplossingen in plaats van op organische oplosmiddelen. De procedures omvatten geen onteiwittingsstap of een stap waarbij benzathinebenzylpenicilline werd gehydrolyseerd tot benzylpenicilline. Daardoor werden de residuen waarschijnlijk te laag ingeschat. Ondanks deze tekortkomingen werden in één onderzoek 45 dagen na toediening residuen tot 246 µg/kg aangetroffen op de injectieplaats en in een ander onderzoek 56 dagen na de laatste dosis van een commercieel preparaat residuen tot 678 µg/kg op de injectieplaats. Na het vaststellen van de problemen die zich voordeden in samenhang met de bioassays, werden er nieuwe onderzoeken uitgevoerd met behulp van geschiktere analysetechnieken. In één onderzoek werden op het laatste tijdstip, 42 dagen na behandeling, in het weefsel op de injectieplaats residuen gevonden tot 2270 µg/kg (meer dan 45 keer de MRL van 50 µg/kg). In een ander onderzoek werden op het laatste tijdstip, 50 dagen na behandeling, in het weefsel op de injectieplaats residuen tot 643 µg/kg (meer dan 12 keer de MRL) gevonden. De residuconcentraties op de injectieplaats varieerden sterk, wat wijst op een aanzienlijke variatie per dier; daardoor was in bepaalde onderzoeken geen tijdsafhankelijke afname van de residuconcentraties duidelijk. Geen van de beschikbare onderzoeken kan worden gebruikt als basis voor de bepaling van wachttijden bij runderen.

In de onderzoeken naar afbraak van residuen die vóór 1990 bij varkens werden uitgevoerd, werd gebruik gemaakt van niet-gevalideerde bioassays. De residuen werden geëxtraheerd uit weefsels met behulp van methoden gebaseerd op waterige oplossingen in plaats van op organische oplosmiddelen en de procedures omvatten geen onteiwittingsstap of een stap waarbij benzathinebenzylpenicilline werd gehydrolyseerd tot benzylpenicilline. Daardoor werden de residuen waarschijnlijk te laag ingeschat. Ondanks deze tekortkomingen werden in één onderzoek in het weefsel op de injectieplaats tot en met het laatste onderzochte tijdstip (72 dagen) residuen gevonden die de MRL van 50 µg/kg overschreden. Bij recenter uitgevoerde onderzoeken werden geschikte analysemethoden toegepast. In één onderzoek werden op het laatste tijdstip, 35 dagen na behandeling, in weefsel op de injectieplaats residuen tot 122 µg/kg (meer dan twee keer de MRL van 50 µg/kg) aangetroffen. In een ander onderzoek werden in weefsel op de injectieplaats op het laatste tijdstip, 50 dagen na behandeling, residuen tot 279 µg/kg (meer dan 5 keer de MRL) gevonden. Bovendien varieerde de hoeveelheid van de residuen op de injectieplaats zeer sterk, wat duidt op een aanzienlijke variatie per dier. In sommige onderzoeken werd geen duidelijke tendens gevonden die wees op een afname van de residuconcentraties in de tijd. Geen van de onderzoeken kan worden gebruikt als basis voor de bepaling van wachttijden bij varkens.

De onderzoeken naar afbraak van residuen vóór 1990 uitgevoerd bij schapen vertonen dezelfde tekortkomingen als de vroege onderzoeken bij runderen en varkens, namelijk het gebrek aan een geschikte extractieprocedure, het ontbreken van een onteiwittingsstap en het gebruik van niet-gevalideerde bioassays. Ondanks deze tekortkomingen bleken de residuen in weefsel op de injectieplaats uitermate variabel en lang aanwezig te zijn. In één onderzoek varieerden de residuen in weefsel op de injectieplaats dat 42 dagen na behandeling was afgenomen van minder dan 3 µg/kg tot 40.260 µg/kg (meer dan 800 keer de MRL-waarde). In een recenter onderzoek werden 35 dagen na behandeling (het laatste tijdstip) residuen gemeld variërend van 20,7 tot 649 µg/kg (meer dan 12 keer de MRL-waarde). Geen van de onderzoeken kan worden gebruikt als basis voor de bepaling van wachttijden bij schapen.

Het CVMP beschikte niet over gegevens betreffende afbraak van residuen voor andere diersoorten waarvoor vergunningen voor het in de handel brengen zijn verleend, zoals paarden, geiten en pluimvee.

Geen van de beschikbare onderzoeken naar afbraak van residuen ondersteunde de wachttijden die thans in de lidstaten worden aangehouden voor injecteerbare producten die benzathinebenzylpenicilline bevatten.

#### 4. Conclusies en aanbevelingen

Voor de in de Europese Unie toegelaten producten zijn geen gevalideerde wetenschappelijke gegevens beschikbaar die wachttijden ondersteunen voor langwerkende benzathinebenzylpenicilline bevattende injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik.

Gegevens beschikbaar gesteld door de leden van het CVMP, door de nationale autoriteiten van de lidstaten, literatuurgegevens evenals gegevens afkomstig van onderzoeken naar afbraak van residuen uitgevoerd door houders van de vergunning voor het in de handel brengen wijzen erop dat de thans toegelaten wachttijden niet garanderen dat residuen op de injectieplaatsen dalen tot onder de maximumwaarde voor residuen van 50 µg/kg voor benzylpenicilline.

Bij gebrek aan adequate gegevens voor de bepaling van de juiste wachttijden is het verstandig aan te nemen dat consumenten, na toepassing van benzathinebenzylpenicilline in depotpreparaten, kunnen worden blootgesteld aan residuen van benzylpenicilline die vele malen hoger zijn dan de MRL. Dergelijke residuen vormen een risico voor de consument, met name voor degenen die voor penicilline gesensibiliseerd zijn.

Na beoordeling van de gegevens betreffende afbraak van residuen en de beschikbare gepubliceerde literatuur over de afbraak van residuen van benzylpenicilline bij toediening door injectie in de benzathinevorm heeft het CVMP geconcludeerd dat het niet mogelijk was op grond van de beschikbare gegevens de wachttijden te bepalen.

In het geval dat er voor een aandoening geen toegelaten geneesmiddelen bestaan mogen de lidstaten bij uitzondering, met name om onnodig lijden van de betrokken dieren te voorkomen, de toediening toestaan door een dierenarts of onder zijn/haar directe persoonlijke verantwoordelijkheid aan een dier of klein aantal dieren van een geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik dat in de betreffende lidstaat is toegelaten voor toepassing bij andere diersoorten. In dergelijke omstandigheden dient de wachttijd voor vlees niet minder dan 28 dagen te zijn. Het CVMP was van mening dat de vastgelegde wachttijd van 28 dagen niet voldoende zou zijn om te garanderen dat residuen op de injectieplaats tot onder de MRL zouden zijn gedaald. Daarom moet er, als gebruik van deze producten voor gezelschapsdieren blijft toegestaan, een absolute contra-indicatie gelden voor toepassing bij voor de voedselproductie bestemde diersoorten.

Ten behoeve van deze verwijzing werd het CVMP gevraagd zijn mening te geven met betrekking tot de wachttijd. Daarom is geen uitgebreide beoordeling uitgevoerd van de beschikbare gegevens met betrekking tot de werkzaamheid van benzathinebenzylpenicilline. Het CVMP heeft echter opgemerkt dat de plasmaconcentraties van benzylpenicilline subtherapeutisch waren ten opzichte van de *in-vitro*-MIC-waarden voor veel organismen. Het optreden van subtherapeutische plasmaconcentraties van antibiotica wordt beschouwd als een belangrijke factor bij het ontstaan van resistentie. Het CVMP was daarom van oordeel dat, indien er adequate gegevens beschikbaar komen betreffende afbraak van residuen die bepaling van een wachttijd mogelijk zouden maken, de werkzaamheid van de betreffende producten moet worden bevestigd voor de in dergelijke onderzoeken naar afbraak van residuen toegediende doses.

#### 5. Algemene aanbevelingen

Na beoordeling van de gegevens betreffende afbraak van residuen en de beschikbare gepubliceerde literatuur over afbraak van residuen van benzylpenicilline bij toediening door injectie in de benzathinevorm heeft het CVMP geconcludeerd dat:

- het niet mogelijk was een wachttijd te bepalen op basis op de beschikbare gegevens;
- de thans toegelaten wachttijden onvoldoende zijn om te garanderen dat residuen op de injectieplaats de MRL niet overschrijden;
- de thans toegelaten wachttijden onvoldoende zijn om te garanderen dat voedingsmiddelen afkomstig van het behandelde dier geen residuen bevatten die schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid van de consument;
- de vergunningen voor het in de handel brengen van alle injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van benzathinebenzylpenicilline bestemd voor toediening aan voor de voedselproductie bestemde diersoorten dienen te worden geschorst;

- de samenvattingen van de productkenmerken en productliteratuur voor alle injecteerbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik op basis van benzathinebenzylpenicilline, die zijn geïndiceerd voor toediening aan gezelschapsdieren, een absolute contra-indicatie moeten bevatten voor toepassing ervan bij voor de voedselproductie bestemde diersoorten;
- het CVMP de redenen voor schorsing na één jaar opnieuw moet beoordelen, of zodra nieuwe gegevens ter beoordeling bij het Comité worden ingediend.