

**ANEXO I: LISTA DE LOS NOMBRES DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS BASADOS EN BENCILPENICILINA BENZATINA
PARA ESPECIES PRODUCTORAS DE ALIMENTOS Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS
ESTADOS MIEMBROS DE LA UE, ISLANDIA Y NORUEGA**

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
Austria	Duphaphen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Bélgica	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	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphaphen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Dinamarca	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
Finlandia	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

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
Francia	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucaouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Alemania	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripin Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Grecia	Fatromiyine – 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

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
Grecia (cont.)	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
Irlanda	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
	Duphacen 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
Italia	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

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
Italia (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

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
Italia (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
Luxemburgo	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Holanda				
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

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
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
España	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 Sulphamethoxypiridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain

Estado Miembro	Nombre comercial del producto	Concentración	Nombre de la empresa	Dirección
España (cont.)	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
Suecia				
Reino Unido	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
Islandia	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Noruega				

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA SUSPENSIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

1. Introducción

La bencilpenicilina es un antibiótico bactericida con espectro de actividad frente a la mayoría de las bacterias grampositivas, cocos gramnegativos y algunas otras bacterias gramnegativas, espiroquetas y actinomicetos. No es activo contra las cepas productoras de penicilinas. Las concentraciones mínimas inhibitorias de bencilpenicilina son generalmente bajas. Las CIM *in vitro* para microorganismos sensibles varían entre 0,06 µg/ml y 0,125 µg/ml. Las bacterias grampositivas son más susceptibles que las gramnegativas. La acción bactericida de la bencilpenicilina es tiempo dependiente (independiente de la concentración), razón por la cual deben mantenerse concentraciones plasmáticas superiores al valor umbral durante una parte importante del periodo de dosificación.

El 3 de octubre de 2001, el Irish Medicines Board presentó a la EMEA una remisión conforme al artículo 20 de la Directiva 81/851/CEE del Consejo modificada, relativa a las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos veterinarios con formulaciones inyectables de bencilpenicilina benzatina que están indicados para especies productoras de alimentos. Tras la decisión adoptada por el Irish Medicines Board de suspender en Irlanda las autorizaciones de comercialización para los preparados inyectables de liberación lenta de bencilpenicilina benzatina tras haberse demostrado que los tejidos (en el lugar de la inyección) de los animales tratados seguían conteniendo residuos de (bencil)penicilina superiores a los límites máximos de residuos permitidos después del período de espera, se solicitó al CVMP que manifestara su opinión sobre si, tras considerar los datos sobre la depleción de residuos y la literatura publicada respecto a la depleción de residuos de bencilpenicilina benzatina administrada mediante inyección, el período de espera debía ampliarse desde la perspectiva del interés de la Comunidad por salvaguardar la seguridad de los consumidores.

2. Establecimiento de los LMR para la penicilina

El Comité Conjunto de Expertos en Aditivos Alimentarios de la FAO/OMS (JECFA) examinó varios casos de reacciones alérgicas en seres humanos tras la ingestión de alimentos que contenían residuos de penicilina. También existen en la literatura otros casos no recogidos por JECFA. Se constató que los residuos de penicilina han causado reacciones alérgicas en los consumidores, algunas de ellas graves.

Para establecer los LMR de las penicilinas, el CVMP adoptó el mismo método que el JECFA. Teniendo conocimiento de varios casos de reacciones alérgicas con dosis muy pequeñas, el JECFA recomendó que la ingesta diaria de bencilpenicilina presente en los alimentos se mantuviera lo más reducida posible y que en ningún caso sobrepasara 30 µg. El CVMP estableció los LMR de forma tal que la cantidad ingerida por los consumidores en todos los alimentos no sobrepasara ese umbral de 30 µg. Por consiguiente, el CVMP estableció unos LMR de 50 µg/kg para los tejidos comestibles. La recomendación se basó en los resultados de los estudios realizados en seres humanos, aunque el JECFA era consciente de que esa ingesta diaria admisible (IDA) no elimina del todo el riesgo en personas extremadamente sensibles. Por tanto, la IDA para la bencilpenicilina no se basó en los niveles sin efecto observados en un estudio de larga duración realizado en las especies más sensibles, que es el procedimiento habitualmente utilizado para establecer las IDA y que refleja la exposición a la sustancia durante toda la vida. Por el contrario, la IDA se calculó utilizando un método basado en los efectos alérgicos agudos de la bencilpenicilina en el ser humano, por considerarse que dichos efectos constituyen el factor más pertinente para evaluar la seguridad de la bencilpenicilina.

3. Estudios de depleción de residuos

Los estudios de depleción de residuos en el ganado vacuno realizados antes de 1990 utilizaron bioanálisis no validados. Los residuos se extrajeron de los tejidos utilizando sistemas acuosos en lugar de sistemas basados en disolventes. Los procedimientos no incluyeron una etapa de desproteínización ni una etapa de hidrólisis de la bencilpenicilina benzatina a bencilpenicilina. En consecuencia, lo más probable es que el contenido de residuos se infravalorara. Pese a esas deficiencias, en un estudio se encontraron residuos de hasta 246 µg/kg en el lugar de la inyección 45 días después de la administración del medicamento y en otro estudio, residuos de hasta 678 µg/kg en el lugar de la inyección 56 días después de administrar la última dosis de un preparado comercial. Tras identificar los problemas asociados a los bioanálisis, se realizaron nuevos estudios utilizando técnicas analíticas más adecuadas. En un estudio se encontraron residuos de hasta 2270 µg/kg (más de 45 veces el LMR de 50 µg/kg) en el tejido del lugar de la inyección en el último análisis realizado 42 días después del tratamiento. En otro estudio se encontraron residuos de hasta 643 µg/kg (más de 12 veces el LMR) en el tejido del lugar de la inyección en el último análisis realizado 50 días después del tratamiento. Las concentraciones de residuos en el lugar de la inyección fueron muy variables, lo que indica una variación considerable entre los animales; en consecuencia, en algunos estudios no se constató tendencia alguna a la disminución de las concentraciones de residuos en función del tiempo. Así pues, ninguno de los estudios realizados puede utilizarse como base para establecer períodos de espera en el ganado vacuno.

Los estudios de depleción de residuos en ganado porcino realizados antes de 1990 utilizaron bioanálisis no validados. Los residuos se extrajeron de los tejidos utilizando sistemas acuosos en lugar de sistemas basados en disolventes. Los procedimientos no incluyeron una etapa de desproteínización ni una etapa de hidrólisis de la bencilpenicilina benzatina a bencilpenicilina. En consecuencia, lo más probable es que el contenido de residuos se infravalorara. Pese a esas deficiencias, en un estudio se encontraron residuos de hasta 50 µg/kg en el lugar de la inyección incluso durante el último análisis realizado (a los 72 días). Los estudios más recientes se realizaron utilizando técnicas analíticas más apropiadas. En un estudio se encontraron residuos de hasta 122 µg/kg (más de 2 veces el LMR de 50 µg/kg) en el tejido del lugar de la inyección en el último análisis realizado 35 días después del tratamiento. En otro estudio se encontraron residuos de hasta 279 µg/kg (más de 5 veces el LMR) en el tejido del lugar de la inyección en el último análisis realizado 50 días después del tratamiento. Además, las concentraciones de residuos en el lugar de la inyección fueron muy variables, lo que indica una variación considerable entre los animales. En algunos estudios no se observó una tendencia clara a la disminución de las concentraciones de residuos con el tiempo. Ninguno de los estudios realizados puede utilizarse como base para establecer períodos de espera en el ganado porcino.

Los estudios de depleción de residuos realizados en ganado ovino antes de 1990 presentan las mismas deficiencias que los estudios anteriores en ganado vacuno y porcino, principalmente la ausencia de un procedimiento de extracción satisfactorio, la ausencia de una etapa de desproteínización y el uso de bioanálisis no validados. Con estas deficiencias, los residuos en el tejido del lugar de inyección resultaron ser extremadamente variables y persistentes. En un estudio, los residuos en el lugar de la inyección 42 días después del tratamiento variaron entre menos de 3 µg/kg y 40.260 µg/kg (más de 800 veces el valor LMR). En un estudio más reciente se encontraron residuos que variaron entre 20,7 y 649 µg/kg (más de 12 veces el valor LMR) 35 días después del tratamiento (el último análisis realizado). Ninguno de los estudios realizados puede utilizarse como base para establecer períodos de espera en el ganado ovino.

El CVMP no dispuso de datos adicionales sobre la depleción de residuos en las otras especies para las que existen autorizaciones de comercialización, tales como caballos, cabras y aves de corral.

Ninguno de los estudios realizados sobre la depleción de residuos justifican los períodos de espera aplicados actualmente a los productos inyectables que contienen bencilpenicilina benzatina en los Estados miembros.

4. Conclusiones y recomendaciones

No se dispone de datos científicos válidos que justifiquen unos períodos de espera para los medicamentos veterinarios inyectables que contienen bencilpenicilina benzatina y que han sido autorizados en la Unión Europea.

Los datos facilitados por los miembros del CVMP y las autoridades nacionales de los Estados miembros, los datos de estudios publicados y los datos derivados de los estudios de depleción de residuos realizados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, indican que los períodos de espera autorizados en la actualidad no garantizan que la concentración de residuos en los lugares de inyección haya descendido por debajo del límite máximo de residuos establecido en 50 µg/kg para la bencilpenicilina.

En ausencia de datos adecuados para el establecimiento de unos períodos de espera apropiados, lo más prudente es suponer que los consumidores pueden verse expuestos a residuos de bencilpenicilina superiores a los LMR tras el uso de bencilpenicilina benzatina en formulaciones de liberación lenta. Estos residuos representan un peligro para los consumidores, sobre todo para los que son sensibles a la penicilina.

Tras considerar los datos sobre la depleción de residuos y los estudios publicados sobre la depleción de residuos de bencilpenicilina cuando se administra mediante inyección en forma de benzatina, el CVMP concluyó que, sobre la base de los datos disponibles, no se podían establecer períodos de espera.

Cuando no existen medicamentos autorizados para una enfermedad, los Estados miembros pueden, en circunstancias excepcionales y en particular para evitar un sufrimiento innecesario a los animales afectados, permitir que un veterinario u otra persona bajo la responsabilidad directa de éste administre a un animal o a un pequeño número de animales un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro en cuestión para su administración a otras especies animales. En tal caso, el período de espera de la carne no debe ser inferior a los 28 días. El CVMP consideró que el período de espera establecido de 28 días no era adecuado para garantizar la depleción de los residuos en el lugar de la inyección hasta cifras inferiores al LMR. Por tanto, si se pretende permitir continuar usando estos productos en animales de compañía, ha de existir una contraindicación absoluta para su utilización en especies productoras de alimentos.

A los efectos de esta remisión, se solicitó al CVMP que expresara su opinión respecto al período de espera. Por ese motivo no se hizo una valoración exhaustiva de los datos disponibles sobre la eficacia de la bencilpenicilina benzatina. No obstante, el CVMP señaló que las concentraciones plasmáticas de bencilpenicilina eran subterapéuticas en comparación con los valores de las CIM *in vitro* frente a muchos organismos. La ocurrencia de concentraciones plasmáticas subterapéuticas de antibióticos se considera un factor importante para la aparición de resistencia. Por consiguiente, el CVMP consideró que, en el caso de que llegara a disponer de datos sobre la depleción adecuada de residuos para establecer un período de espera, la eficacia de los productos en cuestión debería confirmarse con las dosis administradas en dichos estudios de depleción de residuos.

5. Conclusiones generales

Tras considerar los datos sobre la depleción de residuos y los estudios publicados sobre la depleción de residuos de bencilpenicilina cuando se administra mediante inyección en forma de benzatina, el CVMP concluyó que:

- no se podía establecer un período de espera basándose en los datos disponibles;
- los períodos de espera actualmente autorizados son inadecuados para garantizar que los residuos en el lugar de la inyección no sobrepasen los LMR;
- los períodos de espera actualmente autorizados son insuficientes para garantizar que los alimentos procedentes de animales tratados no contengan residuos que puedan suponer un riesgo para la salud del consumidor;

- las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos veterinarios inyectables que contienen bencilpenicilina benzatina y que están indicados para especies destinadas al consumo humano deben suspenderse;
- los RCP y demás información del producto de todos los medicamentos veterinarios inyectables que contienen bencilpenicilina benzatina y que están indicados para animales de compañía deben contener una contraindicación absoluta para su utilización en especies destinadas al consumo humano.
- El CVMP debería revisar los motivos de la suspensión al cabo de un año, o tan pronto como se remitan datos nuevos al Comité para su evaluación.