

Anexo I
Lista de medicamentos veterinarios autorizados por procedimientos nacionales

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Austria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Bélgica	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Bélgica	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Bélgica	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Bélgica	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bélgica	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Bulgaria	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Bulgaria	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Bulgaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bulgaria	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Bulgaria	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino (adulto y crías), ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Croacia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Chipre	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino (adulto)	Vía intramuscular
República Checa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
República Checa	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino, perro	Vía intramuscular, vía subcutánea
República Checa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino (adulto)	Vía intramuscular
República Checa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S, Kongevej 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Dinamarca	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino	Vía intramuscular
Dinamarca	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Dinamarca	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Estonia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Estonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Estonia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea
Finlandia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Finlandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Finlandia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Finlandia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Finlandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Francia	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Francia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Francia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn-Penicillin-G ad us.vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo	Vía intramuscular, vía intramamaria
Alemania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino, perro	Vía intramuscular
Alemania	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Alemania	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular
Alemania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Alemania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Alemania	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Grecia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Grecia	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Grecia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Grecia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Hungría	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Hungría	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.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Hungría	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Hungría	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.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Hungría	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapien LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Islandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Italia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Italia	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	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Italia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Italia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Italia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Italia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Italia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Italia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular
Letonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea
Letonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Letonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Letonia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Lituania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Lituania	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Luxemburgo	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Luxemburgo	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Luxemburgo	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Luxemburgo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Luxemburgo	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino (adulto)	Vía intramuscular
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea, vía intraperitoneal, vía intrasinovial, vía intrauterina
Noruega	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Noruega	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Noruega	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewe, ul. Kizskowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Polonia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewe, ul. Kizskowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Polonia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Polonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Polonia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino	Vía intramuscular, vía subcutánea
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Portugal	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Rumanía	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Rumanía	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Rumanía	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
Rumanía	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea
República Eslovaca	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
República Eslovaca	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino (adulto)	Vía intramuscular
Eslovenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Eslovenia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspenzija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Bencilpenicilina procaína	297,7 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
España	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
España	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
España	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballos no destinados a la producción de alimentos, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
España	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Suecia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Suecia	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Suecia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular
Suecia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Suecia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Países Bajos	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Países Bajos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Perro, gato	Vía intramuscular
Países Bajos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Perro, gato	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Países Bajos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular
Países Bajos	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	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Perro, gato	Vía intramuscular
Países Bajos	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Bencilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensión inyectable	Ganado porcino (adulto y crías), perro, gato	Vía intramuscular
Países Bajos	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino (>25 kg)	Vía intramuscular

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Países Bajos	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Países Bajos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado ovino, ganado porcino, perro, gato	Vía intramuscular, vía subcutánea

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, caballo, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	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	Bencilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado ovino, ganado porcino	Vía intramuscular
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Bencilpenicilina procaína	30% w/v	Suspensión inyectable	Ganado bovino, ganado porcino	Vía intramuscular, vía subcutánea

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de la información sobre el producto

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos de uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína como único principio activo presentada en suspensiones inyectables (véase el Anexo I)

Introducción

La bencilpenicilina procaína es una sal de bencilpenicilina, que pertenece al grupo de penicilinas naturales de espectro estrecho (penicilinas sensibles a la betalactamasa; categoría D del AMEG). Los medicamentos para uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína se han utilizado ampliamente durante décadas en ganado bovino, caballos, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perros y gatos para el tratamiento de diversas infecciones causadas por bacterias sensibles a la bencilpenicilina y que afectan, por ejemplo, a los sistemas urinario, respiratorio o reproductivo.

Los antibióticos betalactámicos, como la penicilina, impiden la formación de la pared celular bacteriana en crecimiento activo, al interferir en la fase final de la síntesis de peptidoglucanos. Las penicilinas ejercen una acción bactericida, pero solo provocan la lisis de bacterias en crecimiento. En las bacterias grampositivas, los β -lactámicos no solo impiden el entrecruzamiento final de los peptidoglucanos, sino que también estimulan la liberación del ácido lipoteicoico, lo que induce una respuesta suicida mediante la degradación de los peptidoglucanos por autolisinas.

Durante los recientes procedimientos descentralizados presentados de conformidad con el artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, se ha observado una falta de armonización en cuanto a la duración del tratamiento con medicamentos veterinarios (MV) que contienen bencilpenicilina procaína en toda la UE.

Alemania señaló que, en el caso de varios MV autorizados en la UE que contienen bencilpenicilina procaína como único principio activo presentada en suspensión inyectable, se recomienda una duración del tratamiento de 1 a 3 días o de 3 a 5 días con una inyección cada 24 horas. Los productos de bencilpenicilina procaína autorizados mediante procedimientos «puramente» nacionales en Alemania exigen en su mayoría una duración del tratamiento de al menos 3 días (inyección cada 24 horas), sin un máximo. En el caso de varios productos, se recomienda continuar el tratamiento durante dos días después de la desaparición de los signos clínicos. Esta heterogeneidad se ve agravada por el hecho de que algunos MV están autorizados para un tratamiento con una duración máxima de 3, 4 o 5 días, mientras que otros MV requieren una duración mínima de 3 o 4 días.

A partir de los datos disponibles, es posible que una duración del tratamiento de 1 a 3 días no sea adecuada para tratar eficazmente todas las indicaciones declaradas. La bibliografía publicada (p. ej., Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³) que sugiere que 3 días es la duración mínima del tratamiento necesaria, pero que podría ser necesaria una duración del tratamiento más larga, se suma a la preocupación por que una duración del tratamiento inferior a 3 días pueda ser insuficiente. Esto se ve respaldado además por el hecho de que la bencilpenicilina es un antimicrobiano cronodependiente, es decir, el factor impulsor del análisis farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) es %T > CMI (fracción de tiempo por encima de la concentración mínima inhibidora [CMI], el periodo de tiempo durante el cual la concentración supera la CMI de las bacterias diana).

Además, varias publicaciones subrayan que podría ser necesaria una duración del tratamiento con bencilpenicilina procaína de 5 días, por ejemplo, para tratar infecciones causadas por *Leptospira* spp.

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).

(Ross y Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli y Oliver, 1999⁶) o *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Por lo tanto, Alemania consideró importante que la duración del tratamiento sea lo suficientemente larga como para garantizar un uso eficaz de los MV que contengan bencilpenicilina procaína como único principio activo y evitar un riesgo innecesario de resistencia a los antimicrobianos.

Por otra parte, Alemania también consideró necesario limitar la duración máxima del tratamiento al mínimo requerido desde el punto de vista terapéutico para evitar toda exposición innecesaria de los animales a los antibióticos, reducir el riesgo de efectos adversos, evitar un riesgo innecesario de resistencia a los antimicrobianos y evitar la expulsión innecesaria de penicilina al medio ambiente que dé lugar a un riesgo evitable de exposición para el medio ambiente, así como para el consumidor.

En conclusión, Alemania consideró que es necesario revisar la pauta posológica (es decir, la dosis y la duración del tratamiento en cada especie de destino) de los MV que contienen bencilpenicilina procaína como único principio activo presentada en suspensiones inyectables, a fin de garantizar un uso seguro y eficaz de dichos MV y evitar un riesgo innecesario de desarrollo de resistencia para el medio ambiente y el consumidor.

Resumen general de la evaluación científica

Para que el CVMP pueda evaluar la pauta posológica, es necesario tener en cuenta dos aspectos más: el intervalo de administración (que está relacionado con la posología y es muy pertinente para un antimicrobiano como la penicilina, cuya eficacia depende del tiempo por encima de la CMI) y los propios patógenos diana para los que la pauta posológica debe ser suficiente.

Varios titulares de la autorización de comercialización facilitaron datos preclínicos y clínicos registrados, datos sobre la sensibilidad de los patógenos diana a la bencilpenicilina procaína, modelos FC/FD y publicaciones científicas en apoyo de las pautas posológicas, las indicaciones y cualquier impacto en la aparición de resistencia a los antimicrobianos, la seguridad de los animales de destino, el medio ambiente y el consumidor.

Dado que los productos afectados fueron autorizados hace mucho tiempo (a partir de la década de 1960) o son genéricos, los datos disponibles eran escasos y a menudo obsoletos. Debido a las limitaciones de los datos disponibles (estudios de campo, de determinación de dosis y de confirmación de dosis), el CVMP tuvo que basar en gran medida su evaluación de la eficacia de la bencilpenicilina procaína en el conjunto de datos preclínicos (especialmente los datos FD y FC). Durante la evaluación se adoptaron cuatro pasos:

1. Como primer paso, se adoptó un enfoque simplificado para preseleccionar bacterias diana e indicaciones razonables. Se utilizaron concentraciones plasmáticas máximas obtenidas a partir de estudios FC como medida indirecta para estimar si era probable que las concentraciones de penicilina alcanzadas fueran suficientemente elevadas para cubrir las CMI (es decir, $C_{\text{máx}} > \text{CMI}$). En consecuencia, se propuso eliminar de las indicaciones las bacterias diana no cubiertas por la $C_{\text{máx}} > \text{CMI}$. Cuando los valores elevados de CMI o los perfiles de distribución bi-modal sugerían resistencia adquirida de bacterias específicas, estos patógenos diana se mantuvieron en las indicaciones, pero se propuso la inclusión de una advertencia relacionada en la sección 3.4

⁴ Ross L., Rentko V. Leptospirosis en: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia 13.ª ed.: págs. 308-310, 2000.

⁵ Greene C., Appel M., Straubinger R. Lyme borreliosis en: Infectious diseases in the dog and cat (Greene C.). WB Saunders Company, Philadelphia, 2.ª ed.: págs. 282-293, 1990.

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg en: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4.ª ed.: págs. 383-386, 1999.

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas en: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4.ª ed.: págs. 395-396, 1999.

(plantilla de QRD v.9)/4.4 (plantilla de QRD v.8.2) del resumen de las características del producto (RCP) y la sección correspondiente del prospecto.

2. A continuación, para evaluar la dosis y los intervalos de administración, el enfoque adoptado utilizó un umbral de concentración plasmática de 0,06 µg/ml indicativo de los patógenos diana más sensibles que debían estar cubiertos por un porcentaje mínimo del 50 % del intervalo de administración (50 %T > CMI). Este enfoque se utilizó para definir las dosis mínimas y los intervalos máximos de administración que permitían eliminar las estrategias de tratamiento que probablemente fracasasen, incluso con las bacterias más sensibles.
3. Como tercer paso, para determinar la duración del tratamiento, el enfoque adoptado se basó principalmente en los principios generales y en el modo de acción de la bencilpenicilina procaína. También se tuvieron en cuenta los pocos estudios clínicos disponibles, las publicaciones científicas y los datos disponibles sobre medicina humana. Se propuso una duración mínima y máxima armonizada del tratamiento para lograr un equilibrio entre el objetivo de garantizar un tratamiento eficaz en las distintas indicaciones y el riesgo de resistencia, teniendo también en cuenta los principios de uso prudente.
4. Por último, a tenor de los cambios propuestos en la lista de indicaciones, la pauta posológica y la duración del tratamiento, se tuvieron en cuenta el tiempo de espera adecuado para las especies productoras de alimentos, el posible impacto en la seguridad de los animales de destino y la evaluación del riesgo medioambiental de los productos en cuestión. También se tuvo en cuenta el posible impacto en el riesgo de resistencia.

Indicaciones

Las principales fuentes de información utilizadas para evaluar la eficacia de la bencilpenicilina procaína en relación con las indicaciones del producto aprobadas en este procedimiento de arbitraje consistieron en datos preclínicos, como datos *in vitro* de la CMI y las concentraciones plasmáticas de penicilina tras inyecciones de bencilpenicilina procaína, facilitadas por diferentes titulares de la autorización de comercialización.

En el caso de varios patógenos diana, los datos de CMI presentados indicaron una baja sensibilidad o una posible resistencia (microbiológica) a la bencilpenicilina. Esto se refleja en unos valores elevados de CMI o en unos perfiles de distribución bimodal indicativos de una resistencia adquirida que puede dar lugar a una falta de eficacia clínica cuando se trata con bencilpenicilina. Esto se aplica a *Fusobacterium necrophorum* causante de metritis, *Mannheimia haemolytica* (excepto cepas aisladas de origen finlandés), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* en ganado bovino, *Staphylococcus* spp. causante de MMA/SDPP, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. y *S. suis* en ganado porcino, *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus* spp. en perros y *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus felis* en gatos. A partir de casos publicados se identificaron otros patógenos diana con valores elevados de CMI, por lo que se sospecha la presencia de subpoblaciones resistentes de *Actinobacillus lignieresii* y *Trueperella pyogenes* en ganado bovino. El CVMP recomendó que los patógenos diana con valores elevados de CMI o perfiles de distribución bimodal indicativos de resistencia adquirida se mantuvieran en las indicaciones, pero se propuso la inclusión de una advertencia en la sección 3.4 del RCP (plantilla QRD v9.0)/4.4 (plantilla QRD v8.2).

Las enterobacterias, en particular *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, la mayoría de las especies de *Campylobacter*, *Nocardia* spp. y *Pseudomonas* spp., en particular *Pseudomonas aeruginosa*, así como las especies de *Staphylococcus* productoras de betalactamasas, son intrínsecamente resistentes a la bencilpenicilina. Por consiguiente, el CVMP recomendó eliminar estos patógenos de todas las indicaciones y la información correspondiente se incluyó en la sección de farmacodinámica (sección 4.2 del RCP [plantilla QRD v9.0]/5.1 [plantilla QRD v8.2]).

Se notificaron perfiles de distribución monomodal para *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*, particularmente *S. intermedius* y *S. pseudintermedius*, con valores de CMI muy elevados. Dado que esto sugiere resistencia de toda la población, es muy probable que estos patógenos diana no puedan tratarse eficazmente con bencilpenicilina, por lo que el CVMP recomendó eliminarlos también de las indicaciones.

Debido a la escasa capacidad de la penicilina para acceder al espacio intracelular, no es previsible su presencia en células de mamíferos en concentraciones pertinentes para poder tratar las infecciones causadas por *Rickettsia* spp., que son bacterias gramnegativas intracelulares obligatorias. Por consiguiente, el CVMP recomendó que también se eliminara *Rickettsia* spp. de las indicaciones.

Con respecto a las bacterias intracelulares no obligatorias, así como a las infecciones del sistema nervioso central, el CVMP recomendó que se incluyera una advertencia en la sección 3.4/4.4 del RCP: «Tras su absorción, la bencilpenicilina muestra una escasa penetración en las membranas biológicas (p. ej., barrera hematoencefálica), ya que se encuentra ionizada y es poco liposoluble. El uso de este producto para el tratamiento de la meningitis o las infecciones del SNC causadas, por ejemplo, por *Streptococcus suis* o *Listeria monocytogenes* puede no ser eficaz. Además, la bencilpenicilina presenta una escasa penetración en las células de los mamíferos, por lo que este producto podría tener poco efecto en el tratamiento de patógenos intracelulares como, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*».

Por último, el CVMP recomendó revisar todas las indicaciones de acuerdo con la nomenclatura bacteriana actual, así como eliminar las indicaciones «gurma» y «placenta retenida» de todas las especies de destino excepto en los caballos, ya que solo se producen en caballos. Además, la expresión «placenta retenida» en los caballos debe sustituirse por la mención «prevención de la metritis séptica aguda causada por membranas fetales retenidas» para reflejar la terminología actual.

Posología e intervalo de administración

Existen diversas posologías e intervalos de administración aprobados de bencilpenicilina procaína en diferentes especies animales de destino. Las dosis oscilan entre un mínimo de aproximadamente 5 mg/kg de peso vivo en ganado bovinos y caballos, 6 mg/kg de peso vivo en ganado porcino, 7 mg/kg de peso vivo en ganado ovino, perros y gatos y 10 mg/kg de peso vivo en ganado caprino, respectivamente, hasta un máximo de aproximadamente 60 mg/kg de peso vivo en todas las especies animales de destino.

Si bien la mayoría de los productos afectados por este procedimiento de arbitraje están autorizados con intervalos de administración de 24 horas, hay cuatro MV autorizados con intervalos de administración de 24 horas o 48 horas. En lo sucesivo, estos productos se denominarán «de acción corta». Además, existen algunos productos de bencilpenicilina procaína de acción prolongada aprobados para ganado bovino y porcino que incluyen la repetición del tratamiento al cabo de 72 horas si los animales no se han curado en ese momento. Estos MV se incluyeron en la evaluación y, en la medida de lo posible, se extrajeron conclusiones sobre la posología. Sin embargo, a menos que se indique expresamente lo contrario, los cálculos y las explicaciones se refieren a los productos que no tienen una acción prolongada.

En general, los datos clínicos relativos a la eficacia fueron limitados y ninguno de los titulares de la autorización de comercialización facilitó datos de estudios registrados relativos a la justificación de la dosis. No obstante, varios titulares de la autorización de comercialización analizaron de manera crítica las pautas posológicas aprobadas en sus respuestas y unos pocos proporcionaron modelos FC/FD para las especies animales de destino en las que se disponía de datos suficientes, es decir, ganado bovino y porcino.

En el caso de la bencilpenicilina como antibiótico cronodependiente, $T > CMI$ es el parámetro FC/FD que mejor se correlaciona con la eficacia clínica. Dependiendo de las bacterias diana y en consonancia

con la bibliografía publicada (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹), los niveles plasmáticos deben estar por encima de la CMI durante el 50-70 % del intervalo de administración.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el uso del parámetro $T > CMI$ durante el 50-70 % del intervalo de administración como único criterio no es adecuado para garantizar la eficacia de las dosis e intervalos actuales con respecto a las indicaciones aprobadas y los patógenos diana. Por un lado, existen deficiencias en la propia metodología (p. ej., omisión de las concentraciones en los tejidos diana, efecto de reparto) y problemas con la calidad de los datos disponibles (p. ej., métodos analíticos obsoletos, omisión de los factores de conversión). Por otra parte, faltan al menos parte de los puntos de datos necesarios para varias dosis y especies animales de destino. Además, faltan los valores de CMI para varios de los patógenos diana incluidos en la lista de indicaciones.

Razones similares también impidieron la adaptación del enfoque de modelización presentado por uno de los titulares de la autorización de comercialización.

En resumen, dado que no era posible determinar un intervalo de administración, el CVMP solo pudo definir las dosis mínimas y los intervalos máximos de administración que eliminarían aquellas estrategias de tratamiento con más probabilidades de fracasar incluso con las bacterias más sensibles, con el fin de reducir el riesgo de fracaso del tratamiento debido a dosis insuficientes. Por lo tanto, el enfoque que se aplicó utilizó un umbral de concentración plasmática de 0,06 µg/ml, correspondiente a los patógenos diana más sensibles. Este valor fue propuesto por diferentes titulares de la autorización de comercialización, se justificó mediante referencias a datos y bibliografía, y fue considerado aceptable por el CVMP. Debe estar cubierto por un porcentaje mínimo del 50 % del intervalo de administración ($50 \% T > CMI$). Aunque estas dosis mínimas e intervalos máximos de administración se definen sobre la base de consideraciones FC/FD, se han cotejado en esta evaluación con todos los datos clínicos disponibles, con el fin de confirmar que ninguno de ellos mostraba eficacia con una dosis inferior a la dosis mínima propuesta en ninguna de las especies de destino o con un intervalo de administración más largo que los propuestos.

A tenor de los datos FC correspondientes a las diferentes dosis e intervalos de administración citados anteriormente, el Comité recomendó las siguientes dosis mínimas e intervalos máximos de administración para los productos de bencilpenicilina procaína de acción corta para las diferentes especies animales de destino:

Especies animales de destino	Dosis mínima	Intervalo máximo de administración
Ganado bovino, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino	10 mg/kg	24 h
Caballos	12 mg/kg 20 mg/kg	24 h 48 h
Perro, gato	20 mg/kg	24 h

El Comité también recomendó que, en el caso de los MV aprobados para intervalos de administración de 24 horas y 48 horas, se eliminara la opción de ampliar el intervalo de administración a 48 horas

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.

para las especies de destino distintas de los caballos. Los datos FC/FD presentados, así como los datos clínicos, sugieren que unos intervalos de administración de 24 horas y de 48 horas deberían ser eficaces para el tratamiento de caballos, siempre que se administre una dosis mínima de 20 mg/kg de peso vivo a los animales tratados cada 48 horas.

Por último, con respecto a las formulaciones de acción prolongada, de acuerdo con los estudios de eficacia y los estudios FC disponibles, no hay pruebas que lleven a suponer que un intervalo de administración de 72 horas con una dosis de 20 mg/kg de peso vivo sea insuficiente en el ganado bovino y porcino. Por lo tanto, sus pautas posológicas se mantienen sin cambios.

Duración del tratamiento

La duración autorizada del tratamiento de los productos de bencilpenicilina procaína afectados por este procedimiento de arbitraje varió entre 1 día y un límite superior indefinido. Además, en varios RCP, la duración declarada del tratamiento no parecía concluyente y también había algunos MV para los que no se había especificado explícitamente.

No se facilitaron datos preclínicos y los datos clínicos fueron muy limitados para justificar la duración del tratamiento con bencilpenicilina procaína.

Se supone que la duración necesaria del tratamiento para una enfermedad con un determinado principio activo no difiere en gran medida entre productos con la misma vía de administración. Así pues, dado que las indicaciones de los productos afectados por este procedimiento de arbitraje son a menudo similares, se considera razonable armonizar la duración del tratamiento en todos los productos. Habida cuenta de la larga lista de enfermedades y patógenos diana para los que está autorizada la bencilpenicilina procaína, pero también las indicaciones amplias y muy poco específicas, el CVMP consideró necesario especificar un periodo de duración del tratamiento. Un intervalo de tiempo permitirá al veterinario responsable adaptar la duración del tratamiento en función de las necesidades clínicas y la recuperación individual de un caso específico. Además, garantiza el tratamiento adecuado del amplio espectro de patógenos para los que está aprobada la bencilpenicilina procaína, incluidos los patógenos muy sensibles y las infecciones leves que puedan requerir una duración más corta del tratamiento, así como las infecciones por patógenos menos sensibles y más graves o crónicas que puedan requerir un tratamiento más largo.

Al considerar los límites inferiores y superiores adecuados para el periodo de duración del tratamiento, el CVMP tuvo en cuenta los siguientes principios generales. Teniendo en cuenta que la bencilpenicilina es un antibiótico cronodependiente (es decir, la actividad antibacteriana se correlaciona con el tiempo durante el que la concentración de antibiótico «libre» (sin unir) se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria [$T_{\text{libre}} > \text{CMI}$] del patógeno) con un modo de acción lento, una duración insuficiente del tratamiento puede provocar el fracaso del tratamiento. Esto, a su vez, puede aumentar el riesgo de resistencia a los antimicrobianos, en primer lugar debido a la presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas supervivientes que han estado expuestas a la penicilina y, en segundo lugar, debido a la mayor probabilidad de retratamiento con el antimicrobiano. Por otra parte, una duración innecesariamente larga del tratamiento puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos, el acceso de los antimicrobianos al medio ambiente y el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Además, para garantizar la seguridad de los consumidores, es necesario establecer un límite máximo de duración del tratamiento.

Basándose en consideraciones sobre el modo de acción de la bencilpenicilina procaína y en los datos disponibles, el CVMP propuso un límite inferior de 3 días, ya que no existen pruebas clínicas de que un tratamiento más breve con bencilpenicilina sea eficaz para ninguna indicación. Además, un tratamiento mínimo de 3 días está en consonancia con las 72 horas sugeridas por algunos titulares de la autorización de comercialización.

Además de este límite inferior de 3 días, el CVMP consideró que una limitación de la duración del tratamiento a un máximo de 7 días representa el mejor equilibrio entre la necesidad de tratar las infecciones leves y agudas y las infecciones más moderadas y graves hasta la resolución completa, y tiene en cuenta una menor eficacia en las infecciones crónicas.

Es importante señalar que, aunque se propone un límite máximo de 7 días, queda a discreción (criterio clínico) del veterinario responsable poner fin al tratamiento antes (p. ej., después de 3 o 5 días) si el estado clínico del animal lo permite. Con el fin de responder a la preocupación de que los productos se utilicen durante 7 días de manera indiscriminada en el campo, debe asesorarse al veterinario responsable sobre la duración adecuada del tratamiento. Así pues, el CVMP recomendó añadir este asesoramiento en la sección 3.9 del RCP (plantilla QRD v9.0)/4.9 (plantilla QRD v8.2).

Con respecto a los pocos productos que contienen bencilpenicilina procaína de acción prolongada y que se incluyen este procedimiento de arbitraje, el CVMP propuso una duración del tratamiento de 1 a 2 aplicaciones con un intervalo de administración de 72 horas. Esta duración del tratamiento corresponde a los 3-7 días propuestos para los productos que contienen bencilpenicilina procaína de acción corta, ya que las formulaciones de acción prolongada alcanzan, por término medio, niveles plasmáticos suficientes durante aproximadamente 72 horas.

Repercusión en los tiempos de espera

La duración del tratamiento puede repercutir en el tiempo de espera. Por lo tanto, en aquellos productos en los que se recomienda una duración máxima del tratamiento más elevada, se consideró necesario revisar las posibles consecuencias para el tiempo de espera. Por consiguiente, en aquellos productos para los que no se considera necesario ajustar la duración del tratamiento, no se consideró necesario revisar los tiempos de espera, que se mantienen tal y como se autorizaron.

Los estudios de depleción de residuos disponibles son heterogéneos en cuanto a la calidad general, las dosis aplicadas (6-30 mg de bencilpenicilina procaína/kg de peso vivo), la duración del tratamiento (1-5 días consecutivos en intervalos de 24 horas y dos veces en intervalos de 72 horas en el caso de un producto de acción prolongada), los diseños de los estudios y los métodos de análisis utilizados. Además, las conclusiones sobre el establecimiento de los tiempos de espera a partir de estos datos varían para productos idénticos que están autorizados en diferentes Estados miembros, por ejemplo, debido a la adición de diferentes intervalos de seguridad. Aunque los tiempos de espera actualmente autorizados se han establecido a partir de datos que podrían no ajustarse a las expectativas reglamentarias actuales, estos tiempos de espera no se cuestionan, ya que no se han identificado indicios de un riesgo para el consumidor durante todos los años que estos productos han estado en el mercado.

En el caso de los productos cuya dosis se ajustó, en ausencia de un conjunto de datos estándar para establecer unos tiempos de espera seguros para cada uno de los productos sujetos a este procedimiento de arbitraje, el CVMP tuvo que considerar otras estrategias con vistas a garantizar la seguridad de los consumidores.

La extrapolación de los tiempos de espera a diferentes productos solo puede considerarse si se comparan y tienen en cuenta cuidadosamente las diferencias en las formulaciones, pero también el tamaño de las partículas y las posibles diferencias en la cristalización, lo que no fue posible en este procedimiento de arbitraje.

Se tuvieron en cuenta los modelos FC/FD y FC de base fisiológica (PBPK); sin embargo, el CVMP no consideró que los enfoques de modelización disponibles fueran adecuados para el establecimiento de nuevos tiempos de espera para este procedimiento de arbitraje.

Dado que ninguno de los enfoques descritos anteriormente se consideró adecuado para establecer unos tiempos de espera actualizados, el CVMP basó su decisión en los principios FC y en el conocimiento de las propiedades de la sustancia bencilpenicilina procaína, con el respaldo del conjunto de los datos disponibles.

En resumen, las pruebas disponibles no apuntan a una acumulación sistémica de la bencilpenicilina procaína después de múltiples inyecciones. No obstante, debido a las limitaciones de los datos y a la incertidumbre resultante, el CVMP consideró prudente añadir un intervalo de seguridad a los tiempos de espera actualmente autorizados para garantizar la seguridad de los consumidores. Por lo tanto, debe añadirse un periodo de seguridad de 2 días a los tiempos de espera aprobados de los productos cuya duración máxima del tratamiento se ampliará de 3 o 5 días a 7 días. A este respecto, cabe señalar que los tiempos de espera aprobados se consideraron seguros para la posología autorizada, lo que también se ve respaldado por el hecho de que no se han notificado a los Estados miembros de la UE indicios de infracciones importantes en cuanto a los residuos de penicilina en los productos alimenticios tras el uso autorizado de MV que contienen bencilpenicilina procaína. Por lo tanto, el intervalo de seguridad es una medida cautelar adicional.

En cuanto a la leche, el CVMP concluyó que los datos disponibles con hasta 5 días de tratamiento demostraban que las concentraciones de penicilina «en estado de equilibrio» en la leche se alcanzan a partir del segundo día. Así pues, no se esperaría un aumento de las concentraciones de residuos de penicilina en la leche con una duración del tratamiento de hasta 7 días a la misma dosis, y no es necesario modificar los tiempos de espera de la leche para garantizar la seguridad de los consumidores.

Repercusiones para la seguridad medioambiental

El CVMP actualizó el cálculo de la concentración prevista en el suelo para reflejar el periodo de tratamiento de 7 días propuesto para ganado bovino, porcino y ovino (necrobacilosis interdigital) utilizando los valores y cálculos predeterminados de la guía del CVMP para la evaluación del impacto medioambiental de los MV en apoyo de las guías GL6 y GL38 del VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-rev. 1, corr. 1).

Con la mayoría de las dosis autorizadas, los valores PECsoil para ganado bovino y porcinos y para la necrobacilosis interdigital en ganado ovino supera el límite de intervención de 100 µg/kg. Esta es la concentración a la que las guías del VICH consideran que existe un riesgo potencial para el medio ambiente y da lugar a una evaluación experimental del riesgo medioambiental de fase II. Dado que no se dispone de una evaluación de fase II, no se pudo extraer una conclusión sobre el riesgo (o la ausencia de riesgo) de la bencilpenicilina procaína para el medio ambiente cuando se utiliza en ganado bovino y porcino y para la necrobacilosis interdigital en ganado ovino. Sin embargo, algunos productos incluidos en el ámbito de este procedimiento de arbitraje ya están autorizados con una duración del tratamiento de 7 días o más. Por lo tanto, la prolongación de la duración del tratamiento con los productos restantes a 7 días solo daría lugar a los mismos riesgos medioambientales potenciales a nivel de campo que existen actualmente tras el uso en ganado bovino, porcino u ovino (solo para la necrobacilosis interdigital) tras el uso de los productos ya autorizados con una duración del tratamiento de 7 días.

El CVMP señaló que los productos existentes con una duración del tratamiento igual o superior a 7 días habían sido autorizados inicialmente antes de que se aplicara la necesidad de una evaluación del riesgo medioambiental en consonancia con las guías del VICH, y que es poco probable que se haya evaluado el riesgo medioambiental potencial derivado del uso de estos productos. Sin embargo, la evaluación del riesgo medioambiental de los productos autorizados no estaba dentro del ámbito de este procedimiento de arbitraje y no se han identificado pruebas concretas del riesgo medioambiental

derivado de los productos existentes que ya estaban autorizados con una duración del tratamiento de 7 días.

En el caso de los caballos, el ganado caprino y la mayoría de las indicaciones en ganado ovino, tampoco es necesaria ninguna otra evaluación del riesgo, independientemente de la duración del tratamiento, ya que se supone que solo se tratan animales individuales y, por tanto, la exposición del medio ambiente es limitada.

En el caso de los gatos y los perros, tampoco se considera necesaria una evaluación del riesgo para el medio ambiente.

Repercusiones para la seguridad de los animales de destino

Los titulares de la autorización de comercialización presentaron un conjunto de datos comparativamente amplio sobre la seguridad para las especies de destino y la tolerabilidad local, incluidos estudios de seguridad para las especies de destino y estudios combinados en los que se investigaron la FC o los residuos y la tolerabilidad local en todas las especies animales de destino excepto el ganado caprino.

Además de proporcionar datos protegidos por derechos de propiedad, la mayoría de los titulares de autorizaciones de comercialización también se refirieron a la bibliografía publicada y proporcionaron un resumen exhaustivo en el que se abordaban los posibles problemas de seguridad de los animales de destino. En resumen, a pesar de la falta de estudios sobre toxicidad para la función reproductora, está bien documentado que la bencilpenicilina procaína no es embriotóxica, mutagénica ni cancerígena. Además, según las publicaciones, además de las reacciones locales en el lugar de inyección, cualquier otra reacción adversa es muy rara y los pocos efectos conocidos pertenecen principalmente al complejo de hipersensibilidad, que incluye cualquier tipo de reacción alérgica, como dificultad respiratoria, edema o urticaria.

En general, basándose en los estudios presentados, el CVMP concluyó que los efectos adversos sistémicos son muy raros y que la bencilpenicilina procaína tiene un amplio margen de seguridad. Las reacciones en el lugar de inyección se produjeron en diferentes especies animales de destino, pero fueron en su mayoría leves y transitorias.

En cuanto al impacto de las modificaciones propuestas en la seguridad de los animales de destino, cabe concluir lo siguiente:

Las modificaciones propuestas y la eliminación de indicaciones o patógenos diana no afectarían a la seguridad de las especies de destino.

La aplicación de una dosis mínima de 10, 12 o 20 mg/kg de peso vivo en las diferentes especies animales de destino no plantea ningún problema de seguridad para los animales de destino.

Los estudios de seguridad disponibles para las especies de destino abarcaron inyecciones únicas de hasta 40 mg/kg y administraciones múltiples de 30 mg/kg en ganado bovino, administraciones múltiples de 30 mg/kg durante 5 días en ganado ovino y de 60 mg/kg durante 5 días en ganado porcino, perros y gatos, sin efectos adversos o con efectos adversos de escasa gravedad. En el caso de los caballos, los estudios de seguridad en las especies animales de destino abarcaron administraciones múltiples de hasta 60 mg/kg durante 5 días, y solo se notificaron efectos adversos leves y transitorios con esta dosis.

Los intervalos de administración de 24 horas para los MV de acción corta en todas las especies animales de destino y de 72 horas para las formulaciones de bencilpenicilina procaína de acción prolongada en ganado bovino y porcino estaban cubiertos por los datos de seguridad disponibles para los animales de destino.

Se consideró que la implementación de una duración del tratamiento de 3-7 días no planteaba ningún problema de seguridad para las especies de destino. Por un lado, es muy poco probable que la administración de un MV durante 7 días provoque reacciones adversas graves, ya que no se notificaron efectos adversos en estudios con una dosis doble durante 5 días. Por otra parte, algunos de los MV que contienen bencilpenicilina procaína llevan décadas autorizados para una duración del tratamiento de 7 días y más, sin que las notificaciones de farmacovigilancia hayan revelado riesgos desproporcionados notables.

Ni la duración del tratamiento ni la dosis parecen afectar a la seguridad en el lugar de inyección, ya que estas reacciones locales pueden producirse desde la primera inyección y no están relacionadas con la dosis administrada. Esto se demostró en dos estudios en ganado bovino con una limitación del volumen inyectado por lugar de inyección a 20 ml y en los que se observaron reacciones locales en los animales tratados con 20 mg/kg que recibieron en su mayoría 1 o 2 inyecciones, así como en los animales tratados con 40 mg/kg que recibieron en su mayoría 3 o 4 inyecciones.

Sin embargo, para tener en cuenta los efectos tóxicos sistémicos en las crías de ganado porcino, que son transitorios, pero que pueden considerarse potencialmente mortales, especialmente en dosis más elevadas, el CVMP recomendó incluir una advertencia al respecto en la sección 3.6 del RCP (plantilla QRD v9.0)/4.6 (plantilla QRD v8.2) y en la sección correspondiente del prospecto.

Repercusiones para el riesgo de resistencia a los antimicrobianos

La implementación de advertencias relativas a la sensibilidad de los patógenos diana en la información sobre el producto y la eliminación de los patógenos diana resistentes de acuerdo con las recomendaciones anteriores tendrán un impacto positivo en el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Si en la información sobre el producto se llama la atención en relación con patógenos específicos que ya presentan una situación precaria de sensibilidad y en los que el uso de bencilpenicilina procaína podría dar lugar a falta de eficacia clínica, los veterinarios podrán tomar decisiones relativas al tratamiento de conformidad con un uso prudente.

La aplicación de un límite de dosis más bajo de acuerdo con el enfoque explicado detalladamente en el apartado sobre posología e intervalo de administración contribuye a reducir el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. La eliminación de dosis por debajo de los umbrales individuales para los que no se ha demostrado eficacia, incluso para los patógenos diana más sensibles en las diferentes especies de destino, representaría una mejora significativa en términos de riesgo de resistencia a los antimicrobianos.

Además, la supresión de los intervalos de tratamiento de 48 horas para las especies de destino distintas de los caballos es una mejora adicional para reducir el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Al garantizar unos intervalos de administración adecuados, es más probable que se alcancen las concentraciones tisulares pertinentes por encima de la CMI durante un periodo de tiempo suficientemente largo.

Se considera que el riesgo de resistencia se reduce si se implementa una duración del tratamiento de 3-7 días. En primer lugar, se minimizaría el riesgo de resistencia a los antimicrobianos tras el fracaso del tratamiento debido a una duración insuficiente del mismo. Asimismo, se evitarían los tratamientos prolongados de más de 7 días, que aumentan el acceso de los antimicrobianos al medio ambiente y, por ejemplo, a las aguas residuales, lo que favorece la aparición de resistencias. Además, un tratamiento prolongado necesario debido a la menor sensibilidad de los patógenos tratados favorece la aparición de resistencia a los antimicrobianos, por lo que la duración del tratamiento debe limitarse siempre al mínimo necesario.

Relación riesgo/beneficio

Beneficio terapéutico directo

La bencilpenicilina es un antibiótico de primera línea de espectro estrecho perteneciente a la categoría D del AMEG. Es más activo contra las bacterias grampositivas y tiene una actividad limitada contra las bacterias gramnegativas. Los medicamentos para uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína y que se incluyen en este procedimiento de arbitraje se han utilizado durante décadas en ganado bovino, caballos, ganado ovino, ganado caprino, ganado porcino, perros y gatos para tratar eficazmente una amplia variedad de infecciones causadas por bacterias sensibles a la bencilpenicilina y que afectan a diferentes sistemas y órganos.

Beneficios adicionales

Los medicamentos para uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína se toleran bien y la mayoría solo producen reacciones locales leves en el lugar de inyección, sin que se hayan descrito acontecimientos adversos sistémicos graves en los animales de destino.

La resistencia antimicrobiana a la bencilpenicilina está bien descrita. Sin embargo, varios patógenos diana, en particular las bacterias grampositivas, siguen siendo sensibles a la bencilpenicilina.

Evaluación de los riesgos

La calidad y la seguridad para el usuario no estaban dentro del alcance de este procedimiento de arbitraje y, por lo tanto, no se evaluaron específicamente.

En el caso de algunos productos incluidos en este procedimiento de arbitraje, se ha identificado un riesgo que indica una pauta posológica inadecuada, es decir, dosis demasiado bajas, duración del tratamiento demasiado corta o demasiado larga, así como intervalos de administración demasiado largos en relación con sus indicaciones.

El riesgo de una pauta posológica inadecuada guarda relación con un mayor riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Con respecto a esto último, se identificaron patógenos diana específicos que mostraban resistencia adquirida, baja sensibilidad o incluso resistencia inherente.

Además, se identificaron indicaciones que no se ajustan a los conocimientos científicos actuales.

Aparte de los efectos tóxicos sistémicos en crías de ganado porcino, no se identificaron otros riesgos para la salud de los animales de destino.

Se ha identificado un riesgo potencial para la seguridad de los consumidores en relación con los tiempos de espera en aquellos productos para los que la duración del tratamiento se prolonga hasta 7 días.

En el caso de los productos utilizados en gatos, perros, caballos, ganado caprino y la mayoría de las indicaciones en ganado ovino, la exposición del medio ambiente es baja y, por lo tanto, no se espera ningún riesgo para el medio ambiente. Debido a una mayor exposición, teóricamente podría existir un riesgo potencial para el medio ambiente con los productos utilizados en ganado vacuno, ganado porcino y para la necrobacilosis interdigital en ganado ovino.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Los riesgos relacionados con la eficacia y la aparición de resistencia a los antimicrobianos se mitigarán mediante el ajuste del límite mínimo de dosis a 10 mg/kg de peso vivo en ganado bovino, ovino, caprino y porcino, 12 mg/kg de peso vivo en caballos, 20 mg/kg de peso vivo en perros y gatos, mediante la supresión de los intervalos de administración de 48 horas en todas las especies animales de destino excepto los caballos, y también en los caballos si las dosis son inferiores a 20 mg/kg de

peso vivo, y mediante la armonización la duración del tratamiento a entre 3 y 7 días para todos los productos.

Otras medidas de gestión del riesgo son la eliminación de algunas indicaciones y de varios patógenos diana, así como la inclusión de advertencias en la información sobre el producto para indicar la resistencia o disminución de la sensibilidad en patógenos diana específicos.

Las indicaciones y los patógenos diana que no se ajusten a los conocimientos científicos actuales o a la nomenclatura actual deberán reformularse o eliminarse, respectivamente.

El riesgo relacionado con la seguridad en crías de ganado porcino se mitigará mediante la inclusión de una advertencia en la información sobre el producto.

El riesgo para el consumidor cuando la duración máxima del tratamiento se armonice a 7 días se gestionará mediante la adición de un segundo tiempo de espera para los tejidos comestibles. El primer tiempo de espera corresponde al ya establecido para la duración del tratamiento aprobada inicialmente, mientras que el segundo es aplicable a la ampliación de la duración del tratamiento de 3 o 5 días a 7 días y se caracteriza por un margen de seguridad adicional de 2 días. Además, el CVMP decidió que no es necesario modificar los tiempos de espera de la leche a fin de garantizar la seguridad de los consumidores.

Dado que el riesgo para el medio ambiente no se ha evaluado en este procedimiento de arbitraje porque algunos productos ya estaban comercializados con una duración del tratamiento de 7 días o más sin que se haya demostrado la existencia de un riesgo para la seguridad, no se incluirán medidas adicionales de mitigación del riesgo para proteger el medio ambiente. Se mantendrán todas las medidas de mitigación del riesgo en los productos existentes.

Evaluación de la relación beneficio-riesgo global

Los productos inyectables de bencilpenicilina procaína se consideran medicamentos eficaces contra diversos complejos de enfermedades causadas por bacterias sensibles en las especies de destino, a saber, ganado bovino, ganado ovino, ganado caprino, caballos, ganado porcino, perros y gatos. La bencilpenicilina es un antibiótico de categoría D del AMEG que debe utilizarse como tratamiento de primera línea siempre que sea posible.

Al igual que cualquier otro antibiótico, la bencilpenicilina debe usarse con prudencia y solo cuando sea médicamente necesario. Además, se debe evitar cualquier uso innecesario, los periodos de tratamiento excesivamente largos y las infradosis, según lo indicado por el AMEG.

La evaluación de la posología, el intervalo de administración y la duración del tratamiento reveló, en el caso de algunos productos incluidos en este procedimiento de arbitraje, una dosis demasiado baja, una duración demasiado corta o demasiado larga del tratamiento y unos intervalos de administración demasiado largos. En consecuencia, es necesario ajustar la pauta posológica de estos productos para garantizar un uso eficaz en las indicaciones propuestas, minimizando al mismo tiempo el riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Además, las indicaciones de los MV requieren revisiones, en particular con respecto a la situación actual de sensibilidad de los patógenos diana.

La duración del tratamiento se ha evaluado más a fondo con respecto a los riesgos para la seguridad de los animales de destino, el medio ambiente y la seguridad de los consumidores en relación con los tiempos de espera. La relación beneficio-riesgo se mantiene sin cambios en lo que se refiere a la seguridad de los animales de destino y al medio ambiente. En cuanto a los tiempos de espera, se consideraron los tiempos de espera adicionales propuestos para los tejidos comestibles, así como el mantenimiento de los tiempos de espera actualmente autorizados para la leche, a fin de garantizar la seguridad de los consumidores.

Conclusión sobre la relación beneficio-riesgo

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos facilitados por los titulares de la autorización de comercialización, el CVMP llegó a la conclusión de que, en el caso de los productos afectados, la relación beneficio-riesgo global sigue siendo favorable, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el producto (véase el Anexo III).

Motivos de la modificación de la información sobre el producto (resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto)

Considerando lo siguiente:

- El CVMP consideró el procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 82 del Reglamento (UE) 2019/6 para los medicamentos de uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína como único principio activo presentada en suspensiones inyectables para administración intramuscular y subcutánea.
- El CVMP revisó los datos disponibles en apoyo de las indicaciones, la posología (incluido el intervalo de administración), la duración del tratamiento, la reducción de residuos, el riesgo para el medio ambiente, la seguridad de los animales de destino y el riesgo de resistencia a los antimicrobianos para la salud pública.
- El CVMP observó que los medicamentos para uso veterinario que contienen bencilpenicilina procaína llevan décadas autorizados, con arreglo a marcos reglamentarios y científicos anteriores.
- El CVMP consideró que la bencilpenicilina procaína es un antimicrobiano con un espectro de actividad estrecho y un amplio margen de seguridad, y que sigue siendo generalmente eficaz contra una serie de enfermedades comunes en animales destinados a la producción de alimentos. El CVMP consideró importante proporcionar a los veterinarios en ejercicio las herramientas necesarias para utilizar correctamente la bencilpenicilina procaína como antimicrobiano de primera elección, en consonancia con las recomendaciones, directrices y políticas nacionales del AMEG.
- En vista de las consideraciones anteriores y basándose en los datos disponibles, el CVMP concluyó que las indicaciones y las pautas posológicas (tasa de dosis y duración del tratamiento) de los medicamentos de uso veterinario en cuestión deben revisarse.
- Para los productos cuya pauta posológica se modificó, el CVMP concluyó que los tiempos de espera para la carne y las vísceras de los animales tratados debían revisarse también, añadiendo un periodo de seguridad de 2 días para garantizar la seguridad de los consumidores. El CVMP consideró que los tiempos de espera para la leche ya ofrecen una garantía suficiente de la seguridad de los consumidores y no es necesario modificarlos.
- El CVMP consideró beneficioso incluir información adicional en la información sobre el producto sobre el mecanismo de acción de la bencilpenicilina procaína y la sensibilidad actual de los patógenos diana para respaldar un uso eficaz de los productos afectados en indicaciones específicas.

Dictamen del CVMP

En consecuencia, el CVMP consideró que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios que contienen bencilpenicilina procaína como único principio activo presentada en suspensiones para inyección intramuscular y subcutánea sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas en el Anexo III.

Por consiguiente, el CVMP recomendó modificar los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que contienen bencilpenicilina procaína como principio activo único presentada en suspensiones inyectables.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

Nota:

Estas modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto son el resultado del procedimiento de arbitraje.

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

La información actual sobre el producto debe modificarse (inserción, sustitución o eliminación del texto, según proceda) para reflejar la redacción acordada que se facilita a continuación, únicamente para las vías de administración intramuscular y subcutánea.

A. Resumen de las características del producto

3.2 Indicaciones de uso para una de las especies de destino (plantilla QRD v9.0)/4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino (plantilla QRD v8.2)

Eliminar, cuando proceda, los siguientes patógenos:

Todas las especies pertenecientes al orden de las enterobacterias, en particular *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particular *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Especies pertenecientes al grupo *Staphylococcus intermedius*, en particular *S. intermedius* y *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. productores de betalactamasas.

Eliminar, cuando proceda:

- Cualquier indicación de salmonelosis.
- «Gurma» en todas las especies animales de destino excepto los caballos.
- «Placenta retenida» en todas las especies animales de destino, excepto los caballos.

Sustituir, cuando proceda:

- «*Staphylococcus aureus* (resistente a la penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».
- «Placenta retenida» por «Prevención de la metritis séptica aguda causada por membranas fetales retenidas» en los caballos.

Revisar, cuando proceda, la siguiente nomenclatura:

«*Glaesserella parasuis*» en lugar de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» en lugar de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» en lugar de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

3.4 Advertencias especiales (plantilla QRD v9.0)/4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino (plantilla QRD v8.2)

Añadir los siguientes consejos para todos los medicamentos veterinarios:

Tras su absorción, la bencilpenicilina muestra una escasa penetración en las membranas biológicas (p. ej., barrera hematoencefálica), ya que se encuentra ionizada y es poco liposoluble. El uso del producto para el tratamiento de la meningitis o las infecciones del SNC causadas, por ejemplo, por *Streptococcus suis* o *Listeria monocytogenes* puede no ser eficaz. Además, la bencilpenicilina presenta una escasa penetración en las células de los mamíferos, por lo que este producto podría tener poco efecto en el tratamiento de patógenos intracelulares como, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*.

Añadir el siguiente texto, según proceda, teniendo en cuenta los patógenos diana con indicación autorizada en las especies de destino en las autorizaciones de comercialización individuales:

Se han descrito valores elevados de CMI o perfiles de distribución bimodal que sugieren resistencia adquirida de las siguientes bacterias:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. causante de MMA/SDPP, *Streptococcus* spp. y *S. suis* en ganado porcino;
- *Fusobacterium necrophorum* causante de metritis y *Mannheimia haemolytica* (solo en algunos Estados miembros), así como *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* y *Trueperella pyogenes* en ganado bovino;
- *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus* spp. en perros;
- *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus felis* en gatos.

El uso del medicamento veterinario puede dar lugar a una falta de eficacia clínica en el tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias.

3.6 Acontecimientos adversos (plantilla QRD v9.0)/**4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)** (plantilla QRD v8.2)

Añadir el siguiente texto en todos los medicamentos veterinarios autorizados para su uso en crías de ganado porcino:

Se han observado efectos tóxicos sistémicos en crías de ganado porcino, que son transitorios aunque potencialmente mortales, especialmente con dosis más elevadas.

3.9 Posología y vías de administración (plantilla QRD v9.0)/**4.9 Posología y vía de administración** (plantilla de QRD v8.2)

Sustituir, en todos los medicamentos de uso veterinario, la recomendación actual sobre la duración del tratamiento por la siguiente declaración:

La duración del tratamiento es de 3 a 7 días.

Añadir los siguientes consejos para todos los medicamentos veterinarios:

La duración adecuada del tratamiento debe determinarse en función de las necesidades clínicas y de la recuperación individual del animal tratado. Se debe tener en cuenta la accesibilidad del tejido diana y las características del patógeno diana.

Eliminar, cuando proceda, cualquier referencia a un intervalo de administración de 48 horas:

- en otras especies animales de destino distintas de los caballos;
- en caballos, si las dosis son inferiores a 20 mg/kg de peso vivo.

Sustituir, cuando estén autorizadas dosis inferiores, el límite inferior de dosis por:

- 10 mg/kg de peso vivo en ganado bovino, ovino, caprino y porcino;
- 12 mg/kg de peso vivo en caballos;
- 20 mg/kg de peso vivo en perros y gatos.

Se deben mantener las recomendaciones posológicas específicas más altas que las indicadas anteriormente y los intervalos de administración.

3.12 Tiempos de espera (plantilla QRD v9.0)/4.11 Tiempo(s) de espera (plantilla QRD v8.2)

Los tiempos de espera para la carne y los despojos deben modificarse como sigue:

[Especie]

Carne y despojos: x días^[1] para una duración del tratamiento de <3 días> <3-5 días>^[2]
y días^[3] para una duración del tratamiento de <4-7 días> <6-7 días>^[4]

^[1] *Tiempo de espera aprobado inicialmente en días*

^[2] *Duración del tratamiento inicialmente aprobada*

^[3] *Tiempo de espera aprobado inicialmente en días + periodo de seguridad de 2 días*

^[4] *Prolongación de la duración del tratamiento de 3 o 5 días a 7 días*

[texto]: Información que debe rellenarse

<texto>: Opciones que deben elegirse según proceda

4.2 Farmacodinamia (plantilla QRD v9.0)/5.1 Propiedades farmacodinámicas (plantilla QRD v8.2)

Debe añadirse el siguiente texto en todos los medicamentos veterinarios:

Las enterobacterias, *Bacteroides fragilis*, la mayoría de las cepas de *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. y *Pseudomonas* spp., así como *Staphylococcus* spp. productores de betalactamasas son resistentes.

Eliminar, cuando proceda:

Cualquier bacteria diana presente en esta sección pero que no se mencione en la indicación.

Eliminar, cuando proceda, los siguientes patógenos:

Todas las especies pertenecientes al orden de las enterobacterias, en particular *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particular *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Especies pertenecientes al grupo *Staphylococcus intermedius*, en particular *S. intermedius* y *S.*

pseudintermedius

Staphylococcus spp. productores de betalactamasas.

Sustituir, cuando proceda:

«*Staphylococcus aureus* (resistente a la penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».

Revisar, cuando proceda, la siguiente nomenclatura:

«*Glaesserella parasuis*» en lugar de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» en lugar de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» en lugar de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

B. Etiquetado

Embalaje exterior

7. TIEMPOS DE ESPERA (plantilla QRD v9.0)/8. TIEMPO(S) DE ESPERA (plantilla QRD V8.2)

Los tiempos de espera para la carne y los despojos deben modificarse como sigue:

[Especie]

Carne y despojos: x días^[1] para una duración del tratamiento de <3 días> <3-5 días>^[2]
y días^[3] para una duración del tratamiento de <4-7 días> <6-7 días>^[4]

^[1] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días

^[2] Duración del tratamiento inicialmente aprobada

^[3] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días + periodo de seguridad de 2 días

^[4] Prolongación de la duración del tratamiento de 3 o 5 días a 7 días

[texto]: Información que debe rellenarse

<texto>: Opciones que deben elegirse según proceda

Envase primario

5. TIEMPOS DE ESPERA (plantilla QRD v9.0)/5. TIEMPO(S) DE ESPERA (plantilla QRD V8.2)

Los tiempos de espera para la carne y los despojos deben modificarse como sigue:

[Especie]

Carne y despojos: x días^[1] para una duración del tratamiento de <3 días> <3-5 días>^[2]
y días^[3] para una duración del tratamiento de <4-7 días> <6-7 días>^[4]

^[1] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días

^[2] Duración del tratamiento inicialmente aprobada

^[3] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días + periodo de seguridad de 2 días

^[4] Prolongación de la duración del tratamiento de 3 o 5 días a 7 días

[texto]: Información que debe rellenarse

<texto>: Opciones que deben elegirse según proceda

C. Prospecto

4. Indicaciones de uso (plantilla QRD v9.0)/4. INDICACIÓN(ES) DE USO (plantilla QRD v8.2)

Eliminar, cuando proceda, los siguientes patógenos:

Todas las especies pertenecientes al orden de las enterobacterias, en particular *Salmonella* spp.,
Escherichia coli y *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particular *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Especies pertenecientes al grupo *Staphylococcus intermedius*, en particular *S. intermedius* y *S. pseudintermedius*
Staphylococcus spp. productores de betalactamasas.

Eliminar, cuando proceda:

- Cualquier indicación de salmonelosis.
- «Gurma» en todas las especies animales de destino excepto los caballos.
- «Placenta retenida» en todas las especies animales de destino, excepto los caballos.

Sustituir, cuando proceda:

- «*Staphylococcus aureus* (resistente a la penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».
- «Placenta retenida» por «Prevención de la metritis séptica aguda causada por membranas fetales retenidas» en los caballos.

Revisar, cuando proceda, la siguiente nomenclatura:

- «*Glaesserella parasuis*» en lugar de «*Haemophilus parasuis*».
- «*Mannheimia haemolytica*» en lugar de «*Pasteurella haemolytica*».
- «*Trueperella pyogenes*» en lugar de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*», «*Corynebacterium pyogenes*».

6. Advertencias especiales (plantilla QRD v9.0)/**12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)**

(plantilla QRD v.8.2)

Advertencias especiales: (plantilla QRD v9.0)/Advertencias especiales para cada especie de destino:
(plantilla QRD v8.2)

Añadir los siguientes consejos para todos los medicamentos veterinarios:

Tras su absorción, la bencilpenicilina muestra una escasa penetración en las membranas biológicas (p. ej., barrera hematoencefálica), ya que se encuentra ionizada y es poco liposoluble. El uso del producto para el tratamiento de la meningitis o las infecciones del SNC causadas, por ejemplo, por *Streptococcus suis* o *Listeria monocytogenes* puede no ser eficaz. Además, la bencilpenicilina presenta una escasa penetración en las células de los mamíferos, por lo que este producto podría tener poco efecto en el tratamiento de patógenos intracelulares como, por ejemplo, *Listeria monocytogenes*.

Añadir el siguiente texto, según proceda, teniendo en cuenta los patógenos diana con indicación autorizada en las especies de destino en las autorizaciones de comercialización individuales:

Se han descrito valores elevados de CMI o perfiles de distribución bimodal que sugieren resistencia adquirida de las siguientes bacterias:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. causante de MMA/SDPP, *Streptococcus* spp. y *S. suis* en ganado porcino;
- *Fusobacterium necrophorum* causante de metritis y *Mannheimia haemolytica* (solo en algunos Estados miembros), así como *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* y *Trueperella pyogenes* en ganado bovino;
- *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus* spp. en perros;
- *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus felis* en gatos.

El uso del medicamento veterinario puede dar lugar a una falta de eficacia clínica en el tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias.

7. Acontecimientos adversos (plantilla QRD v9.0)/**6. REACCIONES ADVERSAS** (plantilla QRD V8.2)

Añadir el siguiente texto en todos los medicamentos veterinarios autorizados para su uso en crías de ganado porcino:

Se han observado efectos tóxicos sistémicos en crías de ganado porcino, que son transitorios aunque pueden considerarse potencialmente mortales, especialmente con dosis más elevadas.

8. Posología para cada especie, modo y vías de administración (plantilla QRD v9.0)/**8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN** (plantilla QRD V8.2)

Sustituir, en todos los medicamentos de uso veterinario, la recomendación actual sobre la duración del tratamiento por la siguiente declaración:

La duración del tratamiento es de 3 a 7 días.

Añadir los siguientes consejos para todos los medicamentos veterinarios:

La duración adecuada del tratamiento debe determinarse en función de las necesidades clínicas y de la recuperación individual del animal tratado. Se debe tener en cuenta la accesibilidad del tejido diana y las características del patógeno diana.

Eliminar, cuando proceda, cualquier referencia a un intervalo de administración de 48 horas:

- en otras especies animales de destino distintas de los caballos;
- en caballos, si las dosis son inferiores a 20 mg/kg de peso vivo.

Sustituir, cuando estén autorizadas dosis inferiores, el límite inferior de dosis por:

- 10 mg/kg de peso vivo en ganado bovino, ovino, caprino y porcino;
- 12 mg/kg de peso vivo en caballos;
- 20 mg/kg de peso vivo en perros y gatos.

Se deben mantener las recomendaciones posológicas específicas más altas que las indicadas anteriormente y los intervalos de administración.

10. Tiempos de espera (plantilla QRD v9.0)/**10. TIEMPO(S) DE ESPERA** (plantilla QRD V8.2)

Los tiempos de espera para la carne y los despojos deben modificarse como sigue:

[Especie]

Carne y despojos: x días^[1] para una duración del tratamiento de <3 días> <3-5 días>^[2]
y días^[3] para una duración del tratamiento de <4-7 días> <6-7 días>^[4]

^[1] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días

^[2] Duración del tratamiento inicialmente aprobada

^[3] Tiempo de espera aprobado inicialmente en días + periodo de seguridad de 2 días

^[4] Prolongación de la duración del tratamiento de 3 o 5 días a 7 días

[texto]: Información que debe rellenarse

<texto>: Opciones que deben elegirse según proceda