

I lisa
Riikliku müügiloaga veterinaarravimite loetelu

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Austria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Austria	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Belgia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Belgia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Belgia	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Bulgaaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Bulgaaria	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, vasikad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Horvaatia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspensija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Küpros	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead (täiskasvanud)	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead, koerad	Intramuskulaarne, subkutaanne
Tšehhi Vabariik	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead (täiskasvanud)	Intramuskulaarne
Tšehhi Vabariik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne
Taani	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Taani	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Taani	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Taani	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Taani	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Taani	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Taani	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Taani	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Eesti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Eesti	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Eesti	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Eesti	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Eesti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne
Soome	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Soome	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Soome	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Soome	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Soome	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Prantsusmaa	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Prantsusmaa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused	Intramuskulaarne ja intramammaarne kasutamine
Saksamaa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead, koerad	Intramuskulaarne
Saksamaa	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Saksamaa	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Saksamaa	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Saksamaa	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Saksamaa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Kreeka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Kreeka	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Kreeka	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ungari	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Ungari	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.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Ungari	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Ungari	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.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Ungari	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Iirimaa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne
Iirimaa	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Iirimaa	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Itaalia	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Itaalia	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Itaalia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Itaalia	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Itaalia	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Itaalia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Itaalia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheli ne mittekauband uslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisvii s
Läti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, sead	Intramuskulaar ne, subkutaanne
Läti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, lambad, sead	Intramuskulaar ne
Läti	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, hobused, sead	Intramuskulaar ne
Läti	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, lambad, sead	Intramuskulaar ne
Leedu	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, lambad, sead	Intramuskulaar ne
Leedu	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulēms ir arkliams	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioo n	Veised, hobused, sead	Intramuskulaar ne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, avims ir kialéms	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Leedu	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne
Luksemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Luksemburg	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead (täiskasvanud)	Intramuskulaarne
Norra	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne, intraperitoneaalne, intrasünoviaalne, intrauteriinne kasutamine

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Norra	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Norra	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Norra	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Poola	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Poola	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne
Poola	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Poola	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne
Poola	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Poola	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Poola	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed	Intramuskulaarne, subkutaanne
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Rumeenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Rumeenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Slovaki Vabariik	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Slovaki Vabariik	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead (täiskasvanud)	Intramuskulaarne
Sloveenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Sloveenia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Prokaiinbensüül penitsilliin	297,7 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Hispaania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Hispaania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Hispaania	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused (v.a toiduloomad), lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Hispaania	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, kitsed, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Rootsi	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rootsi	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Rootsi	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Rootsi	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Madalmaad	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Koerad, kassid	Intramuskulaarne
Madalmaad	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Koerad, kassid	Intramuskulaarne
Madalmaad	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Madalmaad	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Koerad, kassid	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Prokaiinbensüül penitsilliin	300,000 IU/ml	Süstesuspensioon	Sead, põrsad, koerad, kassid	Intramuskulaarne
Madalmaad	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead (> 25 kg)	Intramuskulaarne
Madalmaad	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Madalmaad	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, lambad, sead, koerad, kassid	Intramuskulaarne, subkutaanne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, hobused, sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	Prokaiinbensüül penitsilliin	300 mg/ml	Süstesuspensioon	Veised, lambad, sead	Intramuskulaarne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Prokaiinbensüül penitsilliin	30% w/v	Süstesuspensioon	Veised, sead	Intramuskulaarne, subkutaanne

II lisa
Teaduslikud järeldused ja ravimiteabe muutmise alused

Ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate ja süstesuspensioonidena turustatavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sissejuhatus

Prokaiinbensüülpenitsilliin on bensüülpenitsilliini sool, mis kuulub looduslike kitsa toimespektriga penitsilliinide rühma (beetalaktamaastundlikud penitsilliinid; AMEGi kategooria D).

Prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavaid veterinaarravimeid on juba aastakümneid laialdaselt kasutatud veistel, hobustel, lammastel, kitsedel, sigadel, koertel ja kassidel mitmesuguste infektsioonide raviks, mida põhjustavad bensüülpenitsilliinile tundlikud bakterid, mis mõjutavad nt kuseteede, hingamis- või reproduktiivsüsteemi.

Beetalaktaamantibiootikumid, näiteks penitsilliin, takistavad aktiivselt kasvava bakterirakuseina moodustumist, häirides peptidoglükaani sünteesi lõppfaasi. Penitsilliinid avaldavad bakteritsiidset toimet, kuid põhjustavad ainult kasvavate bakterite lüüsi. Grampositiivsetes bakterites beetalaktaamid mitte ainult ei takista lõplikku peptidoglükaani ristsidumist, vaid stimuleerivad ka lipoteihhoiinhappe vabanemist, põhjustades enesetapureaktsiooni peptidoglükaani lagunemisel autolüsiinide toimet.

Direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohaselt esitatud hiljutiste detsentraliseeritud menetluste ajal on selgunud, et prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate veterinaarravimite ravikestus on kogu Euroopa Liidus erinev.

Saksamaa märkis, et mitme ELis müügiloo saanud veterinaarravimi puhul, mis sisaldavad ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini ja mida turustatakse süstesuspensioonidena, on soovitatav ravikestus 1–3 päeva või 3–5 päeva ühe süstiga iga 24 tunni järel. Prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate ravimite puhul, millele Saksamaal anti müügiluba üksnes riiklike menetlustega, on ravikestus enamasti vähemalt 3 päeva (süstimine iga 24 tunni järel) ilma ülempiirita. Mitme ravimi puhul soovitatakse ravi jätkata kahe päeva jooksul pärast kliiniliste nähtude kadumist. Seda heterogeensust rõhutatakse ka veterinaarravimite puhul, millel on müügiluba maksimaalseks ravikestuseks 3, 4 või 5 päeva, samas kui teiste veterinaarravimite puhul peab ravi kestma vähemalt 3 või 4 päeva.

Olemasolevate andmete põhjal ei pruugi 1–3 päeva kestev ravi olla kõikide väidetavate näidustuste korral enam piisavalt efektiivne. Avaldatud kirjandus (nt Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³), mille kohaselt on minimaalne vajalik ravikestus 3 päeva, kuid vajalik võib olla pikem ravi, suurendab kahtlust, et alla 3 päeva kestev ravi ei tarvitse olla piisav. Seda toetab ka asjaolu, et bensüülpenitsilliin on aegsõltuv antimikroobikum, st farmakokineetilise/farmakodünaamilise analüüsi tõuketegur on %T>MIK (ajaosa üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK), aeg, mille jooksul kontsentratsioon ületab sihtbakterite MIK-väärtuse).

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).

Lisaks rõhutatakse mitmes väljaandes, et prokaiinbensüülpenitsilliini ravikestus võib olla 5 päeva või pikem, nt *Leptospira* spp. (Ross ja Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staemmpli ja Oliver, 1999⁶) või *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷) põhjustatud infektsioonide ravi korral.

Seetõttu pidas Saksamaa oluliseks piisavalt pikka ravikestust, et tagada ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate veterinaarravimite efektiivne kasutamine ja vältida antimikroobikumiresistentsuse väljakujunemise tarbetut riski.

Teisalt pidas Saksamaa vajalikuks piirata ravi maksimaalset kestust terapeutiliselt vajaliku miinimumini, et vältida loomade tarbetut kokkupuudet antibiootikumidega, vähendada kõrvaltoimete riski, vältida antimikroobikumiresistentsuse väljakujunemise tarbetut riski ja ennetada penitsilliini tarbetut sattumist keskkonda, mis tekitab välditava kokkupuuteriski nii keskkonnale kui ka tarbijatele.

Kokkuvõttes leidis Saksamaa, et ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate veterinaarravimite, mida turustatakse süstesuspensioonina, annustamisskeem (s.o annus ja ravikestus igal sihtliigil) tuleb läbi vaadata, et tagada nende veterinaarravimite ohutu ja efektiivne kasutamine ning vältida resistentsuse tekke tarbetut riski keskkonnale ja tarbijale.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Et veterinaarravimite komitee saaks annustamisskeemi hinnata, tuli arvestada veel kaht aspekti: annustamisvahemik (mis on annusega seotud ja on väga asjakohane sellise antimikroobikumi puhul nagu penitsilliin, mille efektiivsus sõltub minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni kestusest) ja sihtpatogeeneid, mille jaoks annustamisskeem peab olema piisav.

Mitu müügiloa hoidjat esitas nende valduses olevaid prekliinilisi ja kliinilisi andmeid, andmeid sihtpatogeenide tundlikkuse kohta prokaiinbensüülpenitsilliini suhtes, farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi mudeleid ning avaldatud teaduskirjandust, et toetada annustamisskeeme, näidustusi ja mis tahes mõju antimikroobikumiresistentsuse kujunemisele, sihtloomade ohutusele, keskkonnale ja tarbijale.

Et asjaomastel ravimitel on müügiluba olnud pikka aega (alates 1960ndatest) või on need analoogravimid, oli kättesaadavaid andmeid vähe ja need olid sageli aegunud. Kättesaadavate andmete (väliuuringud ning annuse leidmise ja annuse kinnitamise uuringud) piiratuse tõttu pidi veterinaarravimite komitee prokaiinbensüülpenitsilliini efektiivsust hinnates suures osas tuginema prekliinilistele andmetele (eelkõige farmakodünaamilised ja farmakokineetilised andmed). Hindamisel tehti neli sammu.

1. Esimene samm oli lihtsustatud lähenemine mõistlike sihtbakterite ja -näidustuste eelvalikul. Farmakokineetilistest uuringutest saadud maksimaalseid plasmakontsentratsioone kasutati asendusväärtustena, et hinnata, kas saavutatud penitsilliini kontsentratsioonid võisid olla piisavalt kõrged, et katta MIK-väärtused (st $C_{max} > MIK$). Järeldusena tehti ettepanek kustutada näidustustest sihtbakterid, mida $C_{max} > MIK$ ei hõlma. Kui kõrgemad MIK-väärtused või bimodaalsed jaotusprofiilid viitasid teatud bakterite puhul omandatud resistentsusele, jäid need sihtpatogeeneid näidustuste hulka, kuid tehti ettepanek lisada vastav hoiatus ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 3.4 (QRD vorm v.9) / 4.4 (QRD vorm v.8.2) ja pakendi infolehe vastavasse lõiku.

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

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

⁶ Staempli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. väljaanne: lk 383-386, 1999.

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

2. Seejärel kasutati annustus- ja raviintervallide plasmasisalduse läviväärtust 0,06 µg/ml, mis näitab kõige vastuvõtlikumaid sihtpatogeene, mida tuli katta vähemalt minimaalse protsendiga 50% annustusvahemikust (50% T>MIK). Seda lähenemisviisi kasutati miinimumannuste ja maksimaalsete raviintervallide määramiseks, et välistada sellised ravistrateegiad, mis isegi kõige tundlikumate bakterite puhul tõenäoliselt ebaõnnestuvad.
3. Ravikestuse määramise kolmanda sammuna kasutatud lähenemisviis toetus peamiselt üldistele põhimõtetele ja prokaiinbensüülpenitsilliini toimetehnismile. Arvesse võeti ka väheseid kättesaadavaid kliinilisi uuringuid, teaduskirjandust ja inimmeditsiini kättesaadavaid andmeid. Tehti ettepanek kehtestada ühtlustatud minimaalne ja maksimaalne ravikestus, mis tasakaalustaks eesmärgi tagada efektiivne ravi paljude näidustuste ja resistentsuse tekke riski korral ja arvestaks ühtlasi mõistliku kasutuse põhimõtteid.
4. Lõpuks kaaluti näidustuste loetelu, annustamisskeemi ja ravikestuse kavandatud muudatuste põhjal toiduloomaliikide puhul sobivat keeluaega, võimalikku mõju sihtloomade ohutusele ja asjaomaste ravimite keskkonnariski hinnangut. Kaaluti ka võimalikku mõju resistentsuse tekke riskile.

Näidustused

Peamised teabeallikad, mida kasutati prokaiinbensüülpenitsilliini efektiivsuse hindamiseks seoses heakskiidetud raviminäidustustega selles esildismenetluses, olid prekliinilised andmed, näiteks müügiloa hoidjate esitatud *in vitro* MIK-andmed ja penitsilliini plasmakontsentratsioonid pärast prokaiinbensüülpenitsilliini süstimist.

Mitme sihtpatogeeni kohta esitatud MIK-andmed näitasid madalat tundlikkust või võimalikku (mikrobioloogilist) resistentsust bensüülpenitsilliini suhtes. Seda kajastavad suurenenud MIK-väärtused või bimodaalsed jaotusprofiilid viitavad omandatud resistentsusele, mis võib põhjustada kliinilise efektiivsuse puudumist ravis bensüülpenitsilliiniga. See kehtib järgmistel juhtudel: *Fusobacterium necrophorum*, mis põhjustab metriiti, *Mannheimia haemolytica* (v.a Soome päritolu isolaadid), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* veistel; *Staphylococcus* spp., mis põhjustab mastiit-metriit-agalaktia sündroomi / poegimisjärgse düsgalaktia sündroomi (MMA/PPDS), *Glaesserella parsuis*, *Streptococcus* spp. ja *S. suis* sigadel; *Staphylococcus aureus*, koagulaasnegatiivsed stafülokokid ja *Enterococcus* spp. koertel ning *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis* kassidel. Juhtumiaruannetes tuvastati ka muid suurenenud MIK-väärtusega sihtpatogeene; seega kahtlustatakse veistel bakterite *Actinobacillus ligniereri* ja *Trueperella pyogenes* resistentsid alampopulatsioone. Veterinaarravimite komitee soovitas näidustuste hulka jätta sihtpatogeene, mille MIK-väärtused on kõrgemad või mille bimodaalsed jaotusprofiilid viitavad omandatud resistentsusele, kuid soovitas lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 3.4 (QRD vorm v9.0) / 4.4 (QRD vorm v8.2) nõuandva hoiatuse.

Enterobakterite sugukond, eelkõige *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, enamik *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. ja *Pseudomonas* spp., eelkõige *Pseudomonas aeruginosa* ja beetalaktamaasi tootvad *Staphylococcus* spp. on olemuslikult bensüülpenitsilliini suhtes resistentsed. Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee need patogeene kõigist näidustustest välja jätta; vastav teave lisati farmakodünaamika lõiku (ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 (QRD vorm v9.0)/5.1 (QRD vorm v8.2)).

B. bronchiseptica puhul teatati *Staphylococcus intermedius* 'e rühmast, eelkõige *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius* monomodaalsetest jaotusprofiilidest, mille MIK-väärtused on väga kõrged. Kuna see viitab kogu populatsiooni resistentsusele, on väga tõenäoline, et neid sihtpatogeene ei saa bensüülpenitsilliiniga efektiivselt ravida; seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee need näidustused samuti välja jätta.

Penitsilliini ebapiisava võime tõttu siseneda rakusisesesse ruumi ei eeldata, et seda leidub imetajate rakkudes asjakohastes kontsentratsioonides, et ravida infektsioone, mida põhjustavad *Rickettsia* spp.,

mis on obligatoorsed rakusisesed gramnegatiivsed bakterid. Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee jätta näidustuste hulgast välja ka *Rickettsia* spp.

Seoses mitteobligatoorsete rakusiseste bakterite ja kesknärvisüsteemi infektsioonidega soovitas veterinaarravimite komitee lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 3.4/4.4 järgmise hoiatuse: „Pärast imendumist läbib bensüülpenitsilliin halvasti bioloogilisi membraane (nt hematoentsefaalbarjääri), sest see on ioniseeritud ja halvasti rasvlahustuv. Selle ravimi kasutamine meningiidi või näiteks bakterite *Streptococcus suis* või *Listeria monocytogenes* põhjustatud kesknärvisüsteemi infektsioonide raviks ei pruugi olla efektiivne. Bensüülpenitsilliin läbib imetajate rakke halvasti, mistõttu võib selle ravimi toime olla rakusiseste patogeenide, nt *Listeria monocytogenes*’e ravis vähene.”

Lõpuks soovitas veterinaarravimite komitee läbi vaadata kõik näidustused kooskõlas kehtiva bakterite nomenklatuuriga ning kustutada näidustused „nõlg” ja „platsenta retentsioon” kõikidest sihtliikidest peale hobuste, sest neid esineb ainult hobustel. Lisaks tuleb mõiste „platsenta retentsioon” hobuste puhul asendada mõistega „emakasse jäänud lootekestade põhjustatud ägeda mädase emakapõletiku ennetamine”, et kajastada praegust terminoloogiat.

Annustamine ja raviintervall

Eri sihtloomaliikide jaoks on heaks kiidetud prokaiinbensüülpenitsilliini eri annused ja annustusvahemikud. Annus varieerub alates vähemalt ligikaudu 5 milligrammist kehamassi kilogrammi kohta veistel ja hobustel, 6 milligrammist kehamassi kilogrammi kohta sigadel, 7 milligrammist kehamassi kilogrammi kohta lammastel, koertel ja kassidel ning 10 milligrammist kehamassi kilogrammi kohta kitsedel kuni maksimaalselt ligikaudu 60 milligrammini kehamassi kilogrammi kohta kõigil sihtloomaliikidel.

Kuigi enamik esildises käsitletud ravimeid on lubatud 24-tunniste raviintervallidega, kasutatakse nelja veterinaarravimite kombinatsiooni, mis on lubatud 24- või 48-tunniste raviintervallidega. Neid tooteid nimetatakse edaspidi lühitoimelisteks. Lisaks on veistele ja sigadele lubatud mõned pikatoimelised prokaiinbensüülpenitsilliinitooted, mida manustatakse korduvalt 72 tunni pärast, kui loomi selle ajaga ei tervene. Need veterinaarravimite soovitusel lisati hinnangusse ja võimaluse korral tehti järeldused annustamise kohta. Kui ei ole sõnaselgelt sätestatud teisiti, viidatakse arvutustes ja selgitustes siiski neile toodetele, millel puudub pikk toime.

Üldiselt olid kliinilised efektiivsusandmed piiratud ja ükski müügiloa hoidja ei esitanud tema valduses olevaid uuringuandmeid annuse põhjendatuse kohta. Sellegipoolest olid mitmed müügiloa hoidjad oma vastustes heakskiidetud annustamisskeemide suhtes kriitilised ning mõni esitas farmakokineetilised ja farmakodünaamilised mudelid nende sihtloomaliikide kohta, mille kohta oli piisavalt andmeid, s.o veised ja sead.

Bensüülpenitsilliini kui aegsõltuva antibiootikumi puhul on $T > \text{MIK}$ PK/PD parameeter, mis kõige paremini korreleerub kliinilise efektiivsusega. Sõltuvalt sihtbakteritest ja kooskõlas avaldatud kirjandusega (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) peaks plasmasisaldus annusevahemiku 50–70% puhul olema kõrgem kui MIK.

Tuleb siiski märkida, et $T > \text{MIK}$ i kasutamine 50–70% annustamisintervalli puhul ainsa kriteeriumina ei sobi, et tagada efektiivsus praeguste annuste ja intervallide puhul vastavalt heakskiidetud näidustustele ja sihtpatogeenidele. Ühest küljest on puudused meetodikas endas (nt puuduvad

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.

sihtkontsentratsioonid koes, jaotusefekt) ja on kättesaadavate andmete kvaliteediprobleemid (nt aegunud analüüsimeetodid, puuduvad ümberarvestustegurid). Teisest küljest puudub vähemalt osa vajalikke andmepunkte mitme annuse ja sihtloomaliigi kohta. Lisaks puuduvad näidustuste loetelus sisalduvate paljude sihtpatogeenide MIK-väärtused.

Sarnased põhjused välistasid ka ühe müügiloa hoidja esitatud modelleerimismeetodi kohandamise.

Kokkuvõttes, et annusevahemikku ei olnud võimalik määrata, suutis veterinaarravimite komitee määrata üksnes minimaalsed annused ja maksimaalsed raviintervallid, jättes välja need ravistrateegiad, mis tõenäoliselt ei toimi isegi kõige tundlikumate bakterite korral, et vähendada ravi ebaõnnestumise riski ebapiisavate annuste tõttu. Seetõttu kasutati kohaldatud lähenemisviis plasmakontsentratsiooni läviväärtust 0,06 µg/ml, mis viitab kõige tundlikumatele sihtpatogeenidele. Selle väärtuse pakkusid välja mitmed müügiloa hoidjad ning seda põhjendati andmete ja kirjandusega. Veterinaarravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks. See peab olema kaetud minimaalse protsendiga 50% annustusintervallist (50%T>MIK). Kuigi need minimaalsed annused ja maksimaalsed raviintervallid määratakse kindlaks farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste kaalutluste alusel, on neid selle hindamise jaoks ristkontrollitud kõigi kättesaadavate kliiniliste andmetega, et kinnitada, et ükski neist ei näidanud efektiivsust kavandatud miinimumannusest väiksema annuse korral ühelgi sihtliigil või kavandatud annusest pikema raviintervalli korral.

Eespool nimetatud farmakokineetiliste andmete põhjal erisuguste annuste ja raviintervallide kohta soovitas komitee eri sihtloomaliikidele lühitoimeliste prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate ravimite jaoks allpool loetletud minimaalseid ja maksimaalseid raviintervalle.

Sihtloomaliik	Minimaalne annus	Maksimaalne annustamisintervall
Veised, lambad, kitsed, sead	10 mg/kg;	24 tundi
Hobused	12 mg/kg 20 mg/kg	24 tundi 48 tundi
Koerad, kassid	20 mg/kg	24 tundi

Samuti soovitas komitee, et 24- ja 48-tunnise raviintervalli jaoks müügiloaga veterinaarravimite puhul tuleb muude sihtliikide kui hobuste puhul kustutada võimalus pikendada raviintervalli 48 tunnini. Esitatud farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed ja ka kliinilised andmed näitasid, et annustamisintervall 24 ja 48 tundi peaks olema efektiivne hobuste ravis eeldusel, et minimaalne annus 20 mg kehamassi kg kohta manustatakse loomadele, keda ravitakse iga 48 tunni tagant.

Kokkuvõtteks, pikatoimeliste ravimvormide seniste efektiivsusuuringute ja farmakokineetiliste uuringute põhjal ei ole tõendeid, mis lubaksid eeldada, et 72-tunnine annustamisintervall annusega 20 mg/kg kehamassi kohta oleks veiste ja sigade jaoks ebapiisav. Seetõttu jäävad nende annustamisskeemid muutmata.

Ravikestus

Esildismenetluses käsitletavate prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate ravimite lubatud ravikestus oli vahemikus 1 päev kuni määramata ülempiir. Lisaks tundus mitmes ravimite täiendava kaitse tunnistuses esitatud ravikestus ebaselgena ja oli ka veterinaarravimeid, mille puhul ei olnud seda sõnaselgelt täpsustatud.

Prokaiinbensüülpenitsilliini ravikestuse põhjenduseks ei esitatud prekliinilisi andmeid ja kliinilised andmed olid väga piiratud.

Eeldatakse, et haiguse puhul vajalik teatava toimeainega ravikestus ei ole sama manustamisviisiga toodete vahel oluliselt erinev. Et selle esildismenetlusega hõlmatud toodete näidustused on sageli sarnased, peetakse mõistlikuks ühtlustada ravikestus kõikide toodete puhul. Võttes arvesse pikka loetelu haigustest ja sihtpatogeenidest, mille korral on lubatud prokaiinbensüülpenitsilliin, kuid arvestades ka ulatuslikke ja väga mittespetsiifilisi näidustusi, pidas veterinaarravimite komitee vajalikuks määrata kindlaks ravikestuse vahemik. Ajavahemik võimaldab vastutaval veterinaararstil kohandada ravikestust vastavalt kliinilistele vajadustele ja looma individuaalsele paranemisele konkreetset juhul. Ühtlasi kindlustab see, et patogeene, mille puhul on lubatud ravi prokaiinbensüülpenitsilliiniga, on võimalik nõuetekohaselt ravida, sealhulgas väga vastuvõtlikke patogeene ja kergeid infektsioone, mis võivad vajada lühemat ravi, aga ka vähem tundlikke ja raskemaid või kroonilisi infektsioone, mis võivad vajada pikemat ravi.

Ravikestuse asjakohaste ülem- ja alampiiride määramisel arvestas veterinaarravimite komitee järgmisi üldpõhimõtteid. Arvestades, et bensüülpenitsilliin on aegsõltuv antibiootikum (st antibakteriaalne aktiivsus korreleerub ajaga, mil vaba (sidumata) antibiootikumi kontsentratsioon püsib patogeeni minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist kõrgem ($ft > MIK$)), ja aeglase toimemehhanismiga, võib ebapiisav ravikestus põhjustada ravi ebaõnnestumist. See omakorda võib suurendada antimikroobikumiresistentsuse tekkemiski; esiteks penitsilliiniga kokku puutunud bakterite ellujäänud populatsiooni(de)le avalduva valikusurve tõttu ja teiseks antimikroobikumidega kordusravi suurenenud tõenäosuse tõttu. Teisest küljest võib tarbetult pikaajaline ravi suurendada kõrvalnähtude ilmnemise, antimikroobsete ainete keskkonda sattumise ja ravimiresistentsuse tekkemiski. Lisaks on vaja kehtestada ravikestuse ülempiir, et kindlustada tarbijate ohutus.

Prokaiinbensüülpenitsilliini toimemehhanismi ja olemasolevate andmete põhjal pakkus veterinaarravimite komitee alampiiriks 3 päeva, sest puuduvad kliinilised tõendid, et lühem ravi bensüülpenitsilliiniga oleks efektiivne mis tahes näidustusel. Lisaks on vähemalt 3-päevane ravi kooskõlas mõne müügiloa hoidja soovitatud 72 tunniga.

Lisaks sellele 3-päevasele alampiirile leidis veterinaarravimite komitee, et maksimaalse ravikestuse piiramine 7 päevaga annab parima tasakaalu vajaduse vahel ravida kergeid, ägedaid ja mõõdukamaid kuni raskemaid infektsioone täieliku paranemiseni ning võtta ühtlasi arvesse efektiivsuse vähenemist krooniliste infektsioonide korral.

Oluline on märkida, et kuigi soovitatakse kehtestada ülempiir 7 päeva, on vastutava veterinaararsti otsustada (kliiniline otsus), kas lõpetada ravi varem (nt 3 või 5 päeva pärast), kui looma kliiniline seisund seda lubab. Et leevendada kahtlusi, kas tooteid kasutatakse 7 päeva jooksul valimatult, tuleb vastutavale veterinaararstile anda nõu sobiva ravikestuse kohta. Seega soovitas veterinaarravimite komitee lisada soovitus ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 3.9 (QRD vorm v9.0)/4.9 (QRD vorm v8.2).

Selles esildises käsitletud väheste pikatoimeliste prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate ravimite puhul pakkus veterinaarravimite komitee ravikestuseks 1–2 kasutust 72-tunnise raviintervalliga. See ravikestus vastab lühitoimeliste prokaiinbensüülpenitsilliinitoodete jaoks pakutud 3–7 päevale, sest pikatoimelised ravimvormid saavutavad piisava plasmasisalduse keskmiselt umbes 72 tunni jooksul.

Mõju keeluaegadele

Ravikestus võib mõjutada keeluaega. Seetõttu peeti nende toodete puhul, mille jaoks soovitatakse maksimaalset ravikestust, vajalikuks vaadata läbi võimalikud tagajärjed keeluaegadele. Nende ravimite puhul, mille ravikestuse kohandamist ei kaalutud, ei peetud seetõttu vajalikuks vaadata läbi keeluajad, mis jäävad selliseks, nagu nad heaks kiideti.

Kättesaadavad ravimijääkide kadumise uuringud on üldise kvaliteedi, kasutatud annuste (6–30 mg prokaiinbensüülpenitsilliini kehamassi kg kohta), ravikestuse (1–5 järjestikust päeva 24-tunniste

intervallidega ning kaks korda 72-tunniste intervallidega pikatoimelise ravimi puhul), uuringu ülesehituse ja kasutatud analüütiliste katsemeetodite poolest heterogeensed. Lisaks on nende andmete põhjal tehtud järeldused keeluaegade kehtestamise kohta eri liikmesriikides lubatud identsete toodete puhul erinevad, näiteks eri pikkusega ohutusvahemike lisamise tõttu. Kuigi praegu kehtivad keeluajad on määratud andmete alusel, mis ei pruugi vastata praegustele regulatiivsetele ootustele, ei seata neid keeluaegu kahtluse alla, sest paljude aastate jooksul, mil neid tooteid on turustatud, ei ole tuvastatud riski tarbijatele.

Ravimite puhul, mille annust on kohandatud, pidi veterinaarravimite komitee juhul, kui puudus standardne andmepakett ohutu keeluaaja kehtestamiseks üksikutele ravimitele, mille suhtes kohaldatakse seda esildismenetlust, kaaluma muid lähenemisviise, et tagada tarbijate ohutus.

Keeluaegade ekstrapoleerimist eri ravimitele võib kaaluda ainult siis, kui võrreldakse ja kaalutakse hoolikalt ravimvormide erinevusi, aga ka osakeste suurust ja võimalikke erinevusi kristalliseerumises, mis ei olnud siin selles esildismenetluses võimalik.

Veterinaarravimite komitee arutas farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi ja füsioloogiapõhiseid farmakokineetilisi mudeleid, kuid ei pidanud olemasolevaid modelleerimismeetodeid selles esildismenetluses uute keeluaegade kehtestamiseks sobivaks.

Et ühtki eespool kirjeldatud meetodit ei peetud ajakohastatud keeluaegade kehtestamisel sobivaks, toetus veterinaarravimite komitee oma otsuses farmakokineetika põhimõtetele ja teadmistele prokaiinbensüülpenitsilliini omaduste kohta, mida toetasid kõik kättesaadavad andmed.

Kokkuvõttes ei viita olemasolevad tõendid prokaiinbensüülpenitsilliini süsteemsele akumulatsioonile pärast korduvaid süsteid. Ent ikkagi pidas veterinaarravimite komitee andmete piiratuse ja sellest tuleneva ebakindluse tõttu otstarbekaks lisada praegu lubatud keeluaegadele ohutusvahemik, et tagada tarbijate ohutus. Seetõttu tuleb nende ravimite heakskiidetud keeluaegadele, mille maksimaalset ravikestust pikendatakse 3–5 päevalt 7 päevale, lisada 2-päevane ohutusaeg. Sellega seoses tuleb märkida, et heakskiidetud keeluaegu peeti lubatud posoloogias jaoks ohutuks – seda toetab ka asjaolu, et ELi liikmesriikidele ei ole teatatud olulistest rikkumistest seoses penitsilliini jääkidega toiduainetes pärast prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate müügiloaga veterinaarravimite kasutamist. Niisiis on ohutusvahemik täiendav ettevaatusmeede.

Piima puhul leidis veterinaarravimite komitee kuni 5 päeva kestnud ravi kohta kasutada olnud andmete alusel, et püsiv penitsilliini kontsentratsioon esineb piimas pärast teist päeva. Niisiis ei saa eeldada penitsilliini jääkide kontsentratsiooni suurenemist piimas, kui ravi sama annusega kestab kuni 7 päeva, ning tarbijate ohutuse tagamiseks ei ole piima keeluaegu vaja muuta.

Mõju keskkonnohutusele

Veterinaarravimite komitee ajakohastas arvutust prognoositava kontsentratsiooni kohta mullas, et kajastada kavandatud 7-päevast raviperioodi veiste, sigade ja lammaste (nakkav sõramädanik) puhul, kasutades veterinaarravimite komitee veterinaarravimite keskkonnamõju hindamist käsitleva suunise standardväärtusi ja arvutusi, et toetada VICH suuniseid GL6 ja GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Enamiku lubatud annuste korral ületab PECsoil veistel, sigadel ja lammaste sõramädaniku korral toimepiiri 100 µg/kg. See on kontsentratsioon, mille korral võib veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH GL) arvates esineda keskkonnarisk, ning selle alusel tehakse II faasi katseline keskkonnariski hindamine. Et II etapi hindamine ei ole kättesaadav, ei olnud võimalik teha järeldust prokaiinbensüülpenitsilliini keskkonnariski (või selle puudumise) kohta selle kasutamisel veistel, sigadel ja sõramädanikuga lammastel. Mõned selle esildisega hõlmatud ravimid on siiski juba heaks kiidetud koos ravikestusega 7 päeva või kauem.

Seega põhjustaks ülejäänud ravimite ravikestuse pikendamine 7 päevani ainult neidsamu võimalikke keskkonnariske, mis on praegu pärast kasutamist veistel, sigadel või lammastel (ainult sõramädanik), kui kasutatakse juba müügiloaga ravimeid, mille ravikestus on 7 päeva.

Veterinaarravimite komitee märkis, et praegused ravimid ravikestusega vähemalt 7 päeva kiideti algselt heaks enne VICH suuniste kohast keskkonnariski hindamist ja et tõenäoliselt ei ole nende ravimite kasutamisest tulenevat potentsiaalset keskkonnariski hinnatud. Müügiloa saanud toodete keskkonnariski hindamine ei kuulunud siiski selle esildismenetluse kohaldamisalasse ning praeguste ravimite puhul, mis on juba koos 7 päeva kestva raviga heaks kiidetud, ei ole kindlaks tehtud konkreetseid tõendeid toodete keskkonnaohu kohta.

Hobuste, kitsede ja enamiku lammastel esinevate näidustuste puhul ei ole olenemata ravikestusest täiendavat riskihinnangut vaja – eeldatakse, et ravitakse ainult üksikloomi, niisiis on keskkonda sattumine piiratud.

Ka kasside ja koerte puhul ei peeta keskkonnariski hindamist vajalikuks.

Mõju sihtloomade ohutusele

Müügiloa hoidjad esitasid suhteliselt suure andmekogumi sihtloomade ohutuse ja paikse talutavuse kohta, sealhulgas sihtloomade ohutusuringud ning farmakokineetika ja/või jääkide ja kohaliku taluvuse kombineeritud uuringud kõikide sihtloomaliikide (v.a kitsed) kohta.

Lisaks konfidentsiaalsete andmete esitamisele viitas enamik müügiloa hoidjaid ka avaldatud kirjandusele ja esitas põhjaliku kokkuvõtte võimalikest sihtloomade ohutusega seotud probleemidest. Lühidalt, vaatamata reproduktiivtoksilisuse uuringute puudumisele on hästi dokumenteeritud, et prokaiinbensüülpenitsilliin ei ole embrüotoksiline, mutageenne ega kantserogeenne. Ühtlasi on avaldatud kirjanduse kohaselt ka mis tahes muud kõrvaltoimed lisaks paiksetele reaktsioonidele süstekohal väga harvad. Vähesed teadaolevad nähud on enamasti seotud ülitundlikkuskompleksiga, sealhulgas mis tahes liiki allergilise reaktsiooniga nagu hingamishäired, turse või urtikaaria.

Esitatud uuringute põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et süsteemsed kõrvalnähud on väga harvad ja et prokaiinbensüülpenitsilliinil on suur ohutusvaru. Süstekoha reaktsioone esines mitmetel sihtloomaliikidel, kuid need olid enamasti kerged ja mööduvad.

Seoses soovitatud muudatuste mõjuga sihtloomade ohutusele võib teha järgmised järeldused.

Kavandatavad muudatused ja näidustuste või sihtpatogeenide väljajätmine ei puudutaks sihtloomade ohutust.

Miinimumannuse (10, 12 või 20 mg/kg kehamassi kohta) rakendamine eri sihtloomaliikide puhul ei põhjustaks riski sihtloomade ohutusele.

Sihtloomade ohutusuringud hõlmasid üksikuid süsteid kuni 40 mg/kg ja korduvat manustamist veistele 30 mg/kg, korduvat manustamist lammastele 30 mg/kg kehamassi kohta 5 päeva jooksul ning annustega 60 mg/kg 5 päeva jooksul sigadele, koertele ja kassidele, kellel ei esinenud mingeid või olulisi kõrvalnähtusid. Hobuste puhul hõlmasid sihtloomade ohutusuringud korduvat manustamist annuses kuni 60 mg/kg 5 päeva jooksul ning selle annuse puhul teatati ainult kergetest ja mööduvatest kõrvalnähtudest.

Kasutada olnud sihtloomade ohutuse andmed hõlmasid lühitoimeliste veterinaarravimite 24-tunniseid raviintervalle kõikide sihtloomaliikide puhul ja 72-tunniseid pikatoimeliste prokaiinbensüülpenitsilliini ravimvormide raviintervalle veiste ja sigade puhul.

3–7-päevase ravikestuse rakendamist ei peetud sihtloomade ohutust ohustavaks. Ühelt poolt on väga ebatõenäoline, et veterinaarravimi manustamine 7 päeva jooksul põhjustaks raskeid kõrvaltoimeid,

sest uuringutes, kus 5 päeva jooksul kasutati kahekordset annust, ei teatatud kõrvalnähtudest. Teisest küljest on mõnesid prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavaid veterinaarravimeid lubatud kasutada juba palju aastakümneid 7-päevase ja pikema ravikestusega, ja ravimiohutuse järelevalve aruannetest ei ilmne märkimisväärsed ebaproportsionaalsed riske.

Süstekoha ohutust ei paista mõjutavat ei ravikestus ega ka annus, sest need paiksed reaktsioonid võivad ilmnedagi juba pärast esimest süsti ega ole seotud manustatud annusega. Seda tõendati kahes veiste uuringus, kus süstemaht oli piiratud 20 milliliitri süstekoha kohta ja paikseid reaktsioone esines 20 mg/kg saanud loomadel, kes said peamiselt 1 või 2 süsti, ning 40 mg/kg saanud loomadel, kes said peamiselt 3 või 4 süsti.

Et arvestada süsteemseid toksilisi toimeid noortel põrsastel, mis on mööduvad, kuid võivad olla surmavad, eriti suurte annuste korral, soovitas veterinaarravimite komitee lisada vastava hoiatuse ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 3.6 (QRD vorm v9.0) / 4.6 (QRD vorm v8.2) ja pakendi infolehe vastavasse lõiku.

Mõju antimikroobikumiresistentsuse väljakujunemise riskile

Hoiatuste lisamine ravimiteabesse sihtpatogeenide tundlikkuse kohta ja resistentsete sihtpatogeenide väljajätmine pärast eespool esitatud soovitusi vähendab antimikroobikumiresistentsuse tekke riski. Tähelepanu juhtimine ravimiteabes konkreetsetele patogeenidele, mille tundlikkus on juba niigi küsitav ja mille puhul võib prokaiinbensüülpenitsilliini kasutamisel kliiniline efektiivsus puududa, aitab veterinaararstidel teha raviotsuseid vastavalt mõistliku kasutamise põhimõttele.

Väiksema annuse piirmäära rakendamine vastavalt annuseid ja raviintervalle käsitlevas peatükis üksikasjalikult selgitatud lähenemisviisile aitab vähendada antimikroobikumiresistentsuse tekke riski. Üksikutest piirmääradest väiksemate annuste kõrvaldamine, mille efektiivsus ei ole tõendatud isegi eri sihtliikide kõige tundlikumate sihtpatogeenide puhul, tähendaks antimikroobikumiresistentsuse riski olulist vähenemist.

Lisaks alandab 48-tunniste raviintervallide kustutamine muude sihtliikide kui hobuste puhul antimikroobikumiresistentsuse riski veelgi. Piisavate annusevahemike tagamisega on tõenäolisem, et kontsentratsioon asjakohastes kudedes on piisavalt pika aja jooksul minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist kõrgem.

Resistentsuse tekke riski peetakse väiksemaks 3–7-päevase ravikestuse rakendamisel. Esiteks väheneks pärast ravi ebaõnnestumist ebapiisava ravikestuse tõttu antimikroobikumiresistentsuse tekke risk. Samuti välditakse pikaajalist ravi üle 7 päeva, mis suurendab antimikroobikumide sattumist keskkonda, nt reovette, mis omakorda soodustab resistentsuse teket. Lisaks soodustab antimikroobikumiresistentsuse teket ravitavate patogeenide vähenenud tundlikkusest tingitud pikaajaline ravi, mistõttu peab ravikestus alati piirduma minimaalselt vajalikuga.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Otsene terapeutiline kasu

Bensüülpenitsilliin on kitsa toimespektriga esmatasandi antibiootikum, mis kuulub AMEGi D-kategooriasse. See on kõige aktiivsem grampositiivsete bakterite vastu; selle toime gramnegatiivsete bakterite vastu on piiratud. Selle esildise kohaldamisalasse kuuluvaid prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavaid veterinaarravimeid on aastakümneid kasutatud veistel, hobustel, lammastel, kitsedel, sigadel, koertel ja kassidel, et efektiivselt ravida mitmesuguseid infektsioone, mida põhjustavad bensüülpenitsilliinile vastuvõtlikud bakterid, mis mõjutavad eri elundisüsteeme.

Täiendav kasu

Prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavad veterinaarravimid on hästi talutavad ja tekitavad süstekohas peamiselt ainult kergeid paikseid reaktsioone. Sihtloomadel ei ole täheldatud raskeid süsteemseid kõrvaltoimeid.

Antimikroobikumiresistentsust bensüülpenitsilliini suhtes on põhjalikult kirjeldatud. Mitmed sihtpatogeenid, eelkõige grampositiivsed bakterid, jäävad siiski bensüülpenitsilliinile tundlikuks.

Riskihindamine

Kvaliteet ja kasutajaohutus ei kuulunud selle esildismenetluse kohaldamisalasse ja seetõttu neid eraldi ei hinnatud.

Mõne esildismenetluses käsitletud ravimi korral tuvastati risk, mis viitab sobimatule annustamisskeemile, s.o liiga väikestele annustele, liiga lühikesele ja liiga pikale ravikestusele ning nende näidustustega seotud liiga pikale raviintervallile.

Ebasobiva annustamisskeemi risk on seotud antimikroobikumiresistentsuse tekke suurenenud riskiga. Seoses viimasega tuvastati konkreetseid sihtpatogeenid, mis on omandanud resistentsuse, on vähetundlikud ja isegi olemuslikult resistentsed.

Lisaks tuvastati näidustused, mis ei ole kooskõlas praeguste teaduslike teadmistega.

Kui jätta välja süsteemne toksiline toime noorpörsastel, ei tuvastatud muid riske sihtloomade tervisele.

Võimalik risk tarbijaohutusele seoses keeluaegadega on kindlaks tehtud nende ravimite puhul, mille ravikestust pikendatakse kuni 7 päevani.

Kassidel, koertel, hobustel, kitsedel ja enamiku lammaste näidustuste puhul kasutatavate ravimite kokkupuude keskkonnaga on väike ja seetõttu ei eeldata riski keskkonnale. Suurema kokkupuute tõttu võib teoreetiliselt esineda potentsiaalne keskkonnarisk veistel, sigadel ja lammaste sõramädaniku raviks kasutatavate ravimite puhul.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Efektiivsuse ja antimikroobikumiresistentsuse tekkega seotud riske vähendatakse miinimumannuse piirmäära kohandamisega 10 mg-ni kehamassi kg kohta veistel, lammastel, kitsedel ja sigadel, 12 mg-ni kehamassi kg kohta hobustel, 20 mg-ni kehamassi kg kohta koertel ja kassidel ning 48-tunnise annusevahemiku kaotamisega kõigil sihtloomaliikidel, välja arvatud hobused, ja hobustel, kui annus on alla 20 mg kehamassi kg kohta, samuti ravikestuse ühtlustamisega 3–7 päevani kõikide ravimite puhul.

Täiendavad riskijuhtimismeetmed on mõne näidustuse ja mitme sihtpatogeeni väljajätmine ning hoiatuste lisamine ravimiteabesse, et näidata resistentsust või tundlikkuse vähenemist konkreetsetes sihtpatogeenides.

Näidustused ja sihtpatogeenid, mis ei ole kooskõlas praeguste teaduslike andmete või kehtiva nomenklatuuriga, tuleb vastavalt ümber sõnastada või kustutada.

Noorte pörsaste ohutusega seotud riski vähendamiseks lisatakse ravimiteabesse hoiatus.

Riski tarbijale, kui maksimaalne ravikestus on ühtlustatud 7 päevani, ohjatakse teise keeluaaja lisamisega söödavatele kudedele. Esimene keeluaeg on algselt heaks kiidetud ravikestuse jaoks juba kehtestatud keeluaeg, teine on aga kohaldatav ravikestuse pikendamise korral 3 või 5 päevalt 7 päevani ning seda iseloomustab täiendav 2-päevane ohutusperiood. Lisaks otsustas veterinaarravimite komitee, et tarbijaohutuse tagamiseks ei ole vaja muuta piima keeluaegu.

Et esildises keskkonnariski ei hinnatud, sest mõned ravimid on juba turul ja nende ravikestus on 7 päeva või pikem ning puudub tõestatud ohutusrisk, ei lisata täiendavaid riskivähendusmeetmeid keskkonna kaitseks. Kõik praeguste ravimite riskivähendusmeetmed jäävad kehtima.

Üldise kasu ja riski tasakaalu hindamine

Süstitavaid prokaiinbensüülpenitsilliini ravimeid peetakse efektiivseteks ravimiteks mitmesuguste haiguskomplekside vastu, mida põhjustavad vastuvõtlikud bakterid sihtliikidel – veistel, lammastel, kitsedel, hobustel, sigadel, koertel ja kassidel. Bensüülpenitsilliin on AMEG D-kategooria antibiootikum, mida tuleb võimaluse korral kasutada esmatasandi ravimina.

Nagu kõiki teisi antibiootikume, tuleb ka bensüülpenitsilliini kasutada ettevaatlikult ja ainult meditsiinilise vajaduse korral. Vältida tuleb ka tarbetut kasutamist, liiga pikki raviperioode ja alaannustamist, nagu on märkinud AMEG.

Annuse, annusevahemiku ja ravikestuse hindamine näitas mõne selle esildisega hõlmatud ravimi puhul liiga väikesi annuseid, liiga lühikesi ja liiga pikki ravikestusi ja liiga pikki raviperioode. Seetõttu tuleb nende ravimite annustamisskeemi kohandada, et tagada kavandatud näidustustel efektiivne kasutamine, minimeerides samal ajal antimikroobikumiresistentsuse tekke riski. Lisaks tuleb läbi vaadata veterinaarravimite näidustused, eelkõige seoses sihtpatogeenide praeguse tundlikkusega.

Ravikestust on täiendavalt hinnatud seoses keeluaegadega seotud riskidega sihtloomade ohutusele, keskkonnale ja tarbijate ohutusele. Sihtloomade ohutuse ja keskkonna puhul jääb kasulikkuse ja riski suhe muutumatuks. Seoses keeluaegadega kaaluti tarbijaohutuse tagamise huvides söödavate kudede jaoks kavandatud täiendavaid keeluaegu ja praegu lubatud piima keeluaegade säilitamist.

Järeldus kasu-riski suhte kohta

Võttes arvesse esildise aluseid ja müügiloa hoidjate esitatud andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et asjaomaste ravimite üldine kasulikkuse ja riski tasakaal jääb endiselt positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimiteabe muutmise põhjused (toote omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht)

Arvestades järgmist.

- Veterinaarravimite komitee vaatas läbi määruse (EL) 2019/6 artikli 82 kohase esildismenetluse, mis käsitles veterinaarravimeid, mis sisaldavad ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini intramuskulaarseks ja subkutaanseks manustamiseks süstelahusena.
- Veterinaarravimite komitee vaatas läbi olemasolevad andmed, mis toetavad näidustusi, annust (sh annusevahemikku), ravikestust, ravimijääkide kadumist, keskkonnariski, sihtloomade ohutust ja antimikroobikumiresistentsuse riski rahvatervisele.
- Veterinaarravimite komitee märkis, et prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavad veterinaarravimid on olnud varasemate reguleerivate ja teadusraamistike alusel heaks kiidetud juba aastakümneid.
- Veterinaarravimite komitee leidis, et prokaiinbensüülpenitsilliin on kitsa toimespektriga antimikroobne aine, millel on suur ohutusvaru ja mis on toiduloomadel esinevate paljude tavaliste haiguste vastu üldiselt efektiivne. Veterinaarravimite komitee pidas oluliseks anda praktiseerivatele veterinaararstidele vajalikud vahendid prokaiini bensüülpenitsilliini nõuetekohaseks kasutamiseks esmavaliku antimikroobikumina kooskõlas AMEGi soovitude, suuniste ja riikliku poliitikaga.
- Eespool esitatud kaalutlusi silmas pidades ja olemasolevate andmete põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et asjaomaste veterinaarravimite näidustused ja annustamisskeemid (annusemäär ja ravikestus) tuleb läbi vaadata;

- Ravimite puhul, mille annustamisskeemi muudeti, järeldas veterinaarravimite komitee, et ravitud loomade liha ja rupsi keelujad tuleb tarbijaohutuse tagamise huvides läbi vaadata ning lisada 2-päevane ohutusvahemik; Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et piima keelujad juba tagavad tarbijaohutuse piisava kindluse ja neid ei ole vaja muuta.
- Veterinaarravimite komitee pidas kasulikuks lisada ravimiteabesse täiendav teave prokaiinbensüülpenitsilliini toimetehhanismi ja sihtpatogeenide praeguse tundlikkuse kohta, et toetada asjaomaste ravimite efektiivset kasutamist konkreetsetel näidustustel.

Veterinaarravimite komitee arvamus

Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et ainsa toimeainena prokaiinbensüülpenitsilliini sisaldavate intramuskulaarsete ja subkutaansete süstesuspensioonidena turustatavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse III lisas kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee muuta nende süstesuspensioonina turustatavate veterinaarravimite, mis ainsa toimeainena sisaldavad prokaiinbensüülpenitsilliini, müügilubade tingimusi.

III lisa

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Märkus:

Need ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused on tehtud esildismenetluse tulemusel.

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Praegust ravimiteavet muudetakse (vajaduse korral teksti lisamine, asendamine või kustutamine), et kajastada allpool esitatud kokkulepitud sõnastus ainult intramuskulaarsete ja subkutaansete manustamisviiside puhul.

A. Ravimi omaduste kokkuvõte

3.2 Näidustused kasutamiseks iga sihtliigi puhul (QRD vorm v9.0)/4.2 Kasutatavad tähised, täpsustades sihtliigid (QRD vorm v8.2)

Vajaduse korral kustutada järgmised patogeendid.

Kõik enterobakterite sugukonda kuuluvad liigid, eelkõige *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., eriti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius 'e rühma kuuluvad liigid, eelkõige *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*
Beetalaktomaasi tootvad *Staphylococcus* spp.

Vajaduse korral kustutada:

- Mis tahes näidustus salmonelloosile.
- Nõlg kõikidel sihtloomaliikidel, v.a hobused.
- „Platsenta retentsioon“ kõikidel sihtloomaliikidel, välja arvatud hobustel.

Vajaduse korral asendada järgmiselt:

- „*Staphylococcus aureus* (resistentne penitsilliin G suhtes)“ asendada nimetusega „*Staphylococcus aureus*“.
- „Platsenta retentsioon“ asendada sõnadega „emakasse jäänud lootemembraanide põhjustatud ägeda mädase emakapõletiku ennetamine“ hobustel.

Vajaduse korral muuta järgmist nomenklatuuri:

„*Glaesserella parasuis*“ nimetuse „*Haemophilus parasuis*“ asemel.

„*Mannheimia haemolytica*“ nimetuse „*Pasteurella haemolytica*“ asemel.

„*Trueperella pyogenes*“ nimetuse „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“ asemel.

3.4 Erihoiatused (QRD vorm v9.0) /4.4 Erihoiatused iga sihtliigi kohta (QRD vorm v8.2)

Lisada kõikidele veterinaarravimitele järgmised nõuanded.

Pärast imendumist läbib bensüülpenitsilliin halvasti bioloogilisi membraane (nt hematoentsefaalbarjäär), sest ravim on ioniseeritud ja halvasti rasvlahustuv. Ravimi kasutamine meningiidi või näiteks bakterite *Streptococcus suis*'i või *Listeria monocytogenes*'e põhjustatud kesknärvisüsteemi infektsioonide raviks ei pruugi olla efektiivne. Bensüülpenitsilliin läbib imetajate rakke halvasti, mistõttu võib selle ravimi toime olla rakusiseste patogeenide, näiteks *Listeria monocytogenes*'e ravis vähene.

Lisada vastavalt vajadusele järgmine sõnastus, võttes arvesse individuaalsetes müügilubades sihtliigile lubatud patogeene:

Täheldatud on suurenenud MIK-väärtusi või bimodaalset jaotumisprofiili, mis viitab omandatud resistentsusele järgmiste bakterite puhul:

- *Glaserella parvius*, *Staphylococcus* spp., mis põhjustavad sigadel poegimisjärgse düsgalaktia sündroomi/mastiidi-metriidi-agalaktia sündroomi, *Streptococcus* spp. ja *S. suis*;
- *Fusobacterium necrophorum*, mis põhjustab metriiti ja *Mannheimia haemolytica* (ainult mõnes liikmesriigis), samuti *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ja *Trueperella pyogenes* veistel;
- *S. aureus*, koagulaasnegatiivsed stafülokokid ja *Enterococcus* spp. koertel;
- *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis* kassidel.

Veterinaarravimi kasutamine võib olla nende bakterite põhjustatud infektsioonide ravis kliiniliselt ebaefektiivne.

3.6 Kõrvaltoimed (QRD vorm v9.0) / 4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus) (QRD vorm v8.2)

Lisada kõikidele põrsastel kasutatavatele müügiloaga veterinaarravimitele järgmine sõnastus:

Noortel põrsastel on täheldatud süsteemseid toksilisi toimeid, mis on mööduvad, kuid võivad olla surmavad, eriti suuremate annuste korral.

3.9 Manustamisviisid ja annustamine (QRD vorm v9.0) / 4.9 Annustamine ja manustamisviis (QRD vorm v8.2)

Asendada kõikide veterinaarravimite kehtiv ravikestuse soovitus järgmise lausega:

Ravi kestus on 3–7 päeva.

Lisada kõikidele veterinaarravimitele järgmised nõuanded.

Asjakohane ravi kestus tuleks valida ravitava looma kliiniliste vajaduste ja individuaalse tervenemise alusel. Arvestada tuleks sihtkoe kättesaadavust ja sihtpatogeeni omadusi.

Vajaduse korral kustutada kõik viited 48-tunnisele raviintervallile:

- muudel sihtloomaliikidel kui hobused;
- hobustel, kui annused on alla 20 mg kehamassi kg kohta.

Kui väiksem annus on lubatud, asendada alumine annusepiir:

- 10 mg kehamassi kg kohta veistel, lammastel, kitsedel ja sigadel;
- 12 mg kehamassi kg kohta hobustel;
- 20 mg kehamassi kg kohta koertel ja kassidel.

Eespool loetletutest suuremad konkreetset annustamissoovitused ja annusevahemikud tuleb säilitada.

3.12 Keeluajad (QRD vorm v9.0) / 4.11 Keeluaeg (-ajad) (QRD vorm v8.2)

Liha ja rupsi keeluaegasid tuleb muuta nii.

[Liigid]

Liha ja rups: x^[1] päeva, ravi kestus <3 päeva> <3–5 päeva>^[2]

y päeva^[3] ravi kestuse ajal <4–7 päeva> <6–7 päeva>^[4]

^[1] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades

[2] algselt heakskiidetud ravikestus

[3] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades + 2-päevane ohutusperiood

[4] pikendatud ravikestus 3 või 5 päevast 7 päevani

[tekst]: Esitatav teave

<tekst>: Valida asjakohane variant

4.2 Farmakodünaamika (QRD vorm v9.0) / **5.1 Farmakodünaamilised omadused** (QRD vorm v8.2)

Kõikidele veterinaarravimitele tuleks lisada järgmine sõnastus:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, enamik *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. ja *Pseudomonas* spp. ning beetalaktamaase tootvad *Staphylococcus* spp. on resistentsed.

Vajaduse korral kustutada:

Kõik sihtbakterid, mis esinevad selles lõigus, kuid mida ei ole näidustuses nimetatud.

Vajaduse korral kustutada järgmised patogeenid.

Kõik enterobakterite sugukonda kuuluvad liigid, eelkõige *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., eelkõige *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius 'e rühma kuuluvad liigid, eelkõige *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*

Beetalaktomaasi tootvad bakterid *Staphylococcus* spp.

Vajaduse korral asendada:

'*Staphylococcus aureus* (resistentne penitsilliini G suhtes)' asendab nimetust '*Staphylococcus aureus*'.

Vajaduse korral muuta järgmist nomenklatuuri:

'*Glaesserella parasuis*' asendab siin nimetust '*Haemophilus parasuis*'.

'*Mannheimia haemolytica*' asendab siin nimetust '*Pasteurella haemolytica*'.

'*Trueperella pyogenes*' asendab siin nimetusi '*Actinomyces pyogenes*', '*Arcanobacterium pyogenes*',

'*Corynebacterium pyogenes*'.

B. Märgistus

Väline pakend

7. KEELUAJAD (QRD vorm v9.0) / 8. KEELUAEG (-AJAD) (QRD vorm v8.2)
--

Liha ja rupsi keeluaegasid tuleb muuta nii.

[Liigid]

Liha ja rups: x^[1] päeva, ravi kestus <3 päeva> <3–5 päeva>^[2]

y päeva^[3] ravi kestus <4–7 päeva> <6–7 päeva>^[4]

[1] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades

[2] algselt heakskiidetud ravikestus

[3] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades + 2-päevane ohutusperiood

[4] pikendatud ravikestus 3 või 5 päevast 7 päevani

[tekst]: Esitatav teave

<tekst>: Valida asjakohane variant

Vahetu pakend

5. KEELUAJAD (QRD vorm v9.0) / 5. KEELUAEG (-AJAD) (QRD vorm v8.2)

Liha ja rupsi keeluaegasid tuleb muuta nii.

[Liigid]

Liha ja rups: x^[1] päeva, ravi kestus <3 päeva> <3–5 päeva>^[2]

y päeva^[3] ravi kestus <4–7 päeva> <6–7 päeva>^[4]

[1] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades

[2] algselt heakskiidetud ravikestus

[3] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades + 2-päevane ohutusperiood

[4] pikendatud ravikestus 3 või 5 päevast 7 päevani

[tekst]: Esitatav teave

<tekst>: Valida asjakohane variant

C. Pakendi infoleht

4. Näidustused (QRD vorm v9.0) / 4. NÄIDUSTUS(ED) (QRD vorm v8.2)

Vajaduse korral kustutada järgmised patogeenid.

Kõik enterobakterite sugukonda kuuluvad liigid, eelkõige *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., eriti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius 'e rühma kuuluvad liigid, eelkõige *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*

Beetalaktomaasi tootvad *Staphylococcus* spp.

Vajaduse korral kustutada:

- Mis tahes näidustus salmonelloosile.
- Nõlg kõikidel sihtloomaliikidel, v.a hobused.
- „Platsenta retentsioon“ kõikidel sihtloomaliikidel, välja arvatud hobustel.

Vajaduse korral asendada:

- '*Staphylococcus aureus* (resistentne penitsilliini G suhtes)' asendab nimetust '*Staphylococcus aureus*'.
- „Platsenta retentsioon“ asendada sõnadega „emakasse jäänud lootemembraanide põhjustatud ägeda mädase emakapõletiku ennetamine“ hobustel.

Vajaduse korral muuta järgmist nomenklatuuri:

'*Glaesserella parasuis*' asendab siin nimetust '*Haemophilus parasuis*'.

'*Mannheimia haemolytica*' asendab siin nimetust '*Pasteurella haemolytica*'.

'*Trueperella pyogenes*' asendab siin nimetusi '*Actinomyces pyogenes*', '*Arcanobacterium pyogenes*', '*Corynebacterium pyogenes*'.

6. Erihoiatused (QRD vorm v9.0) / 12. ERIHOIATUSED (QRD vorm v8.2)

Erihoiatused: (QRD vorm v9.0) / Erihoiatused iga sihtliigi kohta: (QRD vorm v8.2)

Lisada kõikidele veterinaarravimitele järgmised nõuanded.

Pärast imendumist läbib bensüülpenitsilliin halvasti bioloogilisi membraane (nt hematoentsefaalbarjäär), sest ravim on ioniseeritud ja halvasti rasvlahustuv. Ravimi kasutamine meningiidi või näiteks bakterite *Streptococcus suis*'i või *Listeria monocytogenes*'e põhjustatud kesknärvisüsteemi infektsioonide raviks ei pruugi olla efektiivne. Bensüülpenitsilliin läbib imetajate rakke halvasti, mistõttu võib selle ravimi toime olla rakusiseste patogeenide, nt *Listeria monocytogenes*'e ravis vähene.

Lisada vastavalt vajadusele järgmine sõnastus, võttes arvesse individuaalsetes müügilubades sihtliigile lubatud patogeene:

Täheldatud on suurenenud MIK-väärtusi või bimodaalset jaotumisprofiili, mis viitab omandatud resistentsusele järgmiste bakterite puhul:

- *Glaserella parsuis*, *Staphylococcus* spp., mis põhjustavad sigadel poegimisjärgse düsgalaktia sündroomi/mastiidi-metriidi-agalaktia sündroomi, *Streptococcus* spp. ja *S. suis*;
- *Fusobacterium necrophorum*, mis põhjustab metriiti ja *Mannheimia haemolytica* (ainult mõnes liikmesriigis), samuti *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ja *Trueperella pyogenes* veistel;
- *S. aureus*, koagulaasnegatiivsed stafülokokid ja *Enterococcus* spp. koertel;
- *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis* kassidel.

Veterinaarravimi kasutamine võib olla nende bakterite põhjustatud infektsioonide ravis kliiniliselt ebaefektiivne.

7. Kõrvalnähud (QRD vorm v9.0) / 6. KÕRVALTOIMED (QRD vorm v8.2)

Lisada kõikidele pörsastel kasutatavatele müügiloaga veterinaarravimitele järgmine sõnastus:

Noortel pörsastel on täheldatud süsteemseid toksilisi toimeid, mis on mööduvad, kuid võivad olla surmavad, eriti suuremate annuste korral.

8. Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja -meetod (QRD vorm v9.0) /

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD (QRD vorm v8.2)

Asendada kõikide veterinaarravimite kehtiv ravikestuse soovitus järgmise lausega:

Ravikestus on 3–7 päeva.

Lisada kõikidele veterinaarravimitele järgmised nõuanded.

Asjakohane ravi kestus tuleks valida ravitava looma kliiniliste vajaduste ja individuaalse tervenemise alusel. Arvestada tuleks sihtkoe kättesaadavust ja sihtpatogeeni omadusi.

Vajaduse korral kustutada kõik viited 48-tunnisele raviintervallile:

- muudel sihtloomaliikidel kui hobused;
- hobustel, kui annused on alla 20 mg kehamassi kg kohta.

Kui väiksem annus on lubatud, asendada alumine annusepiir:

10 mg kehamassi kg kohta veistel, lammastel, kitsedel ja sigadel;

12 mg kehamassi kg kohta hobustel;

20 mg kehamassi kg kohta koertel ja kassidel.

Eespool loetletutest suuremad konkreetsed annustamissoovitused ja annusevahemikud tuleb säilitada.

10. Keeluajad (QRD vorm v9.0) /10. KEELUAEG (-AJAD) (QRD vorm v8.2)

Liha ja rupsi keeluaegasid tuleb muuta nii.

[Liigid]

Liha ja rups: x päeva^[1] ravi kestus <3 päeva> <3-5 päeva>^[2]

y päeva^[3] ravi kestus <4–7 päeva> <6–7 päeva>^[4]

^[1] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades

^[2] algselt heakskiidetud ravikestus

^[3] algselt heakskiidetud keeluaeg päevades + 2-päevane ohutusperiood

^[4] pikendatud ravikestus 3 või 5 päevast 7 päevani

[tekst]: Esitatav teave

<tekst>: Valida asjakohane variant