

a

Liite I

Luettelo kansallisen myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen
Itävalta	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Itävalta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Itävalta	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Belgia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Belgia	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Belgia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Bulgaria	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen
Bulgaria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml suspension for injection for horses, cattle, sheep, goats, dogs and cats	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Bulgaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Bulgaria	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen
Bulgaria	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, vasikka, sika, koira, kissa	Lihakseen
Kroatia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenzija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen
Kypros	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika (täysikasv uiset)	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tšekki	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Tšekki	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika, koira	Lihakseen, ihon alle
Tšekki	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika (täysikasv uiset)	Lihakseen
Tšekki	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle
Tanska	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Tanska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tanska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen
Tanska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Tanska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Tanska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Tanska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tanska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Viro	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Viro	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen
Viro	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Viro	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Viro	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Suomi	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Suomi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Suomi	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Suomi	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Suomi	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen
Ranska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Ranska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Ranska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen	Lihaksensisäine n, utareensisäinen käyttö

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Saksa	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika, koira	Lihakseen
Saksa	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Saksa	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Saksa	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Saksa	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Saksa	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Saksa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Saksa	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Kreikka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen
Kreikka	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Kreikka	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Unkari	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Unkari	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.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Unkari	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Unkari	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.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Unkari	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle
Islanti	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Irlanti	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Irlanti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Irlanti	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Irlanti	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Italia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillina 300 mg/ml sospensione acquosa iniettabile per bovini, ovini, suini, equini, cani e gatti	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Prontocill 300.000 U.I./ml sospensione iniettabile per bovini, ovini, caprini, suini, equini, cani e gatti	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Italia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Italia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen
Italia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Italia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimpropen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Italia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen
Latvia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle
Latvia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Latvia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Latvia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Liettua	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Liettua	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Liettua	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Liettua	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle
Luxemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen
Luxemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Luxemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Luxemburg	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika (täysikasv uiset)	Lihakseen
Norja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihaksensisäine n, ihonalainen, vatsakalvonsisä inen, nivelensisäinen, kohdunsisäinen käyttö

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Norja	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Norja	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Norja	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Puola	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Puola	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Puola	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Puola	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen
Puola	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Puola	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Puola	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Puola	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Puola	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi	Lihakseen, ihon alle
Portugali	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Portugali	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Portugali	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Portugali	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Romania	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika, koira, kissa	Lihakseen
Romania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Romania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Romania	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Slovakia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Slovakia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika (täysikasv uiset)	Lihakseen
Slovenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Slovenia	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	297,7 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika, koira, kissa	Lihakseen
Espanja	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Espanja	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Espanja	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, muu kuin elintarvike tuotanto n käytettävä hevonen, lammas, sika	Lihakseen
Espanja	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Espanja	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ruotsi	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, vuohi, sika, koira, kissa	Lihakseen
Ruotsi	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Ruotsi	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Ruotsi	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Ruotsi	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Alankomaat	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Alankomaat	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen
Alankomaat	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Koira, kissa	Lihakseen
Alankomaat	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Sika	Lihakseen
Alankomaat	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Koira, kissa	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Alankomaat	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen
Alankomaat	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Koira, kissa	Lihakseen
Alankomaat	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300,000 IU/ml	Injektioneste, suspensio	Sika, porsas, koira, kissa	Lihakseen
Alankomaat	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika (> 25 kg)	Lihakseen
Alankomaat	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Alankomaat	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, lammas, sika, koira, kissa	Lihakseen, ihon alle
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, hevonen, sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	300 mg/ml	Injektioneste, suspensio	Nauta, lammas, sika	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Prokaiinibentsy ylipenisilliini	30% w/v	Injektioneste, suspensio	Nauta, sika	Lihakseen, ihon alle

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmistetietojen muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee injektionesteinä (suspensioina) annettavia prokaiinibentsyyllipenisilliiniä ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkevalmisteita (ks. liite I)

Johdanto

Prokaiinibentsyyllipenisilliini on bentsyyllipenisilliinin suola, joka kuuluu luonnollisten, kapeakirjoisten penisilliinien (β -laktamaasiherkät penisilliinit; AMEG-luokka D) ryhmään. Prokaiinibentsyyllipenisilliiniä sisältäviä eläinlääkkeitä on käytetty laajalti vuosikymmeniä naudoilla, hevosilla, lampailla, vuohilla, sioilla, koirilla ja kissoilla erilaisten bentsyyllipenisilliinille alttiiden bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon, jotka vaikuttavat esimerkiksi virtsa-, hengitys- tai lisääntymiselimiin.

Beetalaktaamiantibiootit, kuten penisilliini, estävät bakteerien aktiivisesti kasvavien soluseinämien muodostumisen häiritsemällä peptidoglykaanisynteesin loppuvaihetta. Penisilliinit vaikuttavat bakteereita tappavasti, mutta ne aiheuttavat vain kasvavien bakteerien hajoamisen. Grampositiivisissa bakteereissa beetalaktaamit eivät ainoastaan ehkäise peptidoglykaanin silloittumista vaan myös stimuloivat lipoteikkohapon vapautumista, mikä aiheuttaa itsemurhavasteen autolysiinien aiheuttamalla peptidoglykaanin degradaatiolla.

Direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitetuissa viimeaikaisissa hajautetuissa menettelyissä on käynyt ilmi, että prokaiinibentsyyllipenisilliiniä sisältävien eläinlääkevalmisteiden hoidon kesto on EU:ssa epäyhtenäinen.

Saksa totesi, että useiden EU:ssa hyväksytyjen lääkkeiden, jotka sisältävät prokaiinibentsyyllipenisilliiniä ainoana vaikuttavana aineena ja joiden lääkemuoto on injektioneste, suspensio, hoidon kestoksi suositellaan 1–3 päivää tai 3–5 päivää siten, että yksi injektio annetaan 24 tunnin välein. Pelkästään Saksan kansallisilla menettelyillä hyväksytyillä prokaiinibentsyyllipenisilliinivalmisteilla annettavan hoidon kesto on yleensä vähintään kolme päivää (injektio 24 tunnin välein), eikä niille ole määritetty ylärajaa. Useille valmisteille suositellaan hoidon jatkamista kaksi päivää kliinisten oireiden päättymisen jälkeen. Tätä heterogeenisuutta korostavat myös eläinlääkkeet, joilla annettavan hoidon kestoksi on hyväksytty enintään 3, 4 tai 5 päivää, kun taas muiden eläinlääkkeiden hoidon vähimmäiskesto on 3–4 päivää.

Saatavilla olevien tietojen perusteella hoidon 1–3 vuorokauden kesto ei välttämättä enää ole sopiva kaikkien väitettyjen käyttöaiheiden tehokkaaseen hoitoon. Julkaistu kirjallisuus (esim. Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³) viittaa siihen, että kolme päivää on hoidon tarvittava vähimmäiskesto, mutta hoidon pitempi kesto voi olla tarpeen. Tämä lisää huolta siitä, että alle kolme päivää kestävä hoito voi olla riittämätön. Tätä tukee myös se, että bentsyyllipenisilliini on aikasidonnainen antimikrobinen aine, eli farmakokineettisen/farmakodynaamisen (PK/PD) analyysin ajava tekijä on %T>MIC (pienimmän kasvua estävän pitoisuuden [MIC] ylittävä ajan osuus eli ajanjakso, jolloin pitoisuus ylittää kohdebakteerien MIC-arvon).

Lisäksi useat julkaisut korostavat, että vähintään 5 päivää kestävä prokaiinibentsyyllipenisilliinihoito voi olla tarpeen, esimerkiksi *Leptospira* spp:n (Ross ja Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp:n (Greene, 1990⁵;

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).

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

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

Staempfli ja Oliver, 1999⁶) tai *Erysipelothrix rhusiopathiae* -bakteerien (Kunesh, 1999⁷) aiheuttamien infektioiden hoitoon.

Siksi Saksa piti tärkeänä, että hoidon kesto on riittävän pitkä, jotta varmistetaan prokaiinibentsyyliipenisilliiniä ainoana vaikuttavana aineena sisältävien eläinlääkkeiden tehokas käyttö ja vältetään mikrobilääkeresistenssin kehittymisen tarpeeton riski.

Toisaalta Saksa katsoi myös tarpeelliseksi rajoittaa hoidon enimmäiskeston terapeuttisesti vaadittuun minimiin, jotta vältetään eläinten tarpeeton altistuminen antibiooteille, vähennetään haittavaikutusten riskiä, vältetään tarpeeton mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riski ja estetään penisilliinin tarpeeton pääsy ympäristöön, mikä johtaisi vältettävissä olevaan ympäristön ja kuluttajien altistumisriskiin.

Saksa päätteli, että eläinlääkkeiden annostuksen (annostus ja hoidon kesto kussakin kohdelajissa) arviointi on tarpeen prokaiinibentsyyliipenisilliiniä yksittäisenä vaikuttavana aineena sisältävien suspensiotyyppisten injektionesteiden osalta. Näin varmistetaan näiden eläinlääkkeiden turvallinen ja tehokas käyttö ja vältetään tarpeeton ympäristön ja kuluttajien resistenssin kehittymisen riski.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Jotta eläinlääkekomitea voisi arvioida annostusohjelman, on otettava huomioon kaksi muuta näkökohtaa: annosväli (joka liittyy annostukseen ja on erittäin merkityksellinen penisilliinin kaltaiselle mikrobilääkkeelle, jonka teho riippuu MIC:n aikavälistä) ja itse kohdepatogeenit, joihin annostusohjelman on riitettävä.

Useat myyntiluvan haltijat toimittivat luottamuksellisia prekliinisiä ja kliinisiä tietoja, kohdepatogeenien herkkyydestä prokaiinibentsyyliipenisilliinille koskevia tietoja, farmakokineettisiä/farmakodynaamisia malleja sekä julkaistua tieteellistä kirjallisuutta, jotka tukivat annostusohjelmia, käyttöaiheita ja mahdollista vaikutusta mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen, kohde-eläinten turvallisuuteen, ympäristöön ja kuluttajiin.

Koska kyseisillä valmisteilla on ollut myyntilupa jo pitkään (1960-luvulta lähtien) tai ne ovat geneerisiä valmisteita, saatavilla olevat tiedot olivat niukkoja ja usein vanhentuneita. Saatavissa olevien tietojen rajoitusten vuoksi (kenttätutkimukset sekä annoslöydökset ja annoksen vahvistamistutkimukset) oli eläinlääkekomitean perustettava prokaiinibentsyyliipenisilliinin tehon arviointi lähinnä prekliinisiin tietoihin (erityisesti farmakodynaamisiin ja farmakokineettisiin tietoihin). Arviointi tehtiin neljässä vaiheessa:

1. Ensin valittiin ennakkoon yksinkertaistetun toimintatavan avulla kohtuulliset kohdebakteerit ja käyttöaiheet. Farmakokineettisistä tutkimuksista saatuja plasman enimmäispitoisuuksia käytettiin vertailukohtana arvioitaessa, riittivätkö saavutetut penisilliinipitoisuudet todennäköisesti kattamaan MIC-arvot (eli $C_{max} > MIC$). Näin ollen kohdebakteerit, joita $C_{max} > MIC$ -arvo ei kata, ehdotettiin poistettaviksi käyttöaiheista. Kun kohonneet MIC-arvot tai kaksimodaaliset jakaumaprofiilit viittasivat tietyille bakteereille muodostuvaan resistenssiin, nämä kohdepatogeenit säilytettiin käyttöaiheissa, mutta valmisteyhteenvedon kohtaan 3.4 (QRD-mallipohja v.9)/4.4 (QRD-mallipohja v.8.2) ja vastaavaan pakkausselosteen kohtaan ehdotettiin lisättäväksi tästä varoitus.
2. Annostuksen ja hoitovälien arvioimiseksi toimintatavassa käytettiin plasmapiitoisuuden rajaa 0,06 µg/ml, joka osoittaa altteimmat kohdepatogeenit, jotka vähintään 50 % annosvälistä oli katettava ($50 \% T > MIC$). Tässä toimintatavassa määriteltiin vähimmäisannokset ja enimmäishoitovälit, joilla eliminoidaan hoitostrategiat, jotka todennäköisesti epäonnistuvat jopa herkimmillä bakteereilla.

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

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

3. Kolmanneksi määritettiin hoidon kesto enimmäkseen yleisperiaatteisiin ja prokaiinibentsyyliipenisilliiniin vaikutustapaan perustuvalla toimintatavalla. Huomioon otettiin myös muutamat saatavilla olevat kliiniset tutkimukset, julkaistu tieteellinen kirjallisuus ja ihmislääkkeistä saatavilla olevat tiedot. Ehdotettiin yhdenmukaistettua hoidon vähimmäis- ja enimmäiskestoja, jossa tasapainotetaan tavoite varmistaa tehokas hoito monien käyttöaiheiden osalta ja resistenssin kehittymisen riski ottamalla huomioon myös varovaisen käytön periaatteet.
4. Lopuksi käyttöaiheiden luetteloon, annostusohjelmaan ja hoidon kestoon ehdotettujen muutosten perusteella otettiin huomioon elintarviketuotantolajeja koskeva asianmukainen varoaika, mahdollinen vaikutus kohde-eläinten turvallisuuteen ja asianomaisten valmisteiden ympäristöriskien arviointiin. Tarkasteltiin myös mahdollista vaikutusta resistenssin kehittymisen riskiin.

Käyttöaiheet

Tärkeimmät tietolähteet, joiden avulla tässä lausunnotonmenettelyssä arvioitiin prokaiinibentsyyliipenisilliinin tehoa hyväksytyissä käyttöaiheissa, olivat eri myyntiluvan haltijoiden toimittamat prekliiniset tiedot, kuten *in vitro* -tiedot MIC-arvosta ja penisilliinin plasmapitoisuudet prokaiinibentsyyliipenisilliiniä sisältävien injektoiden jälkeen.

Useiden kohdepatogeenien osalta toimitetut MIC-tiedot viittasivat vähäiseen herkkyyteen tai potentiaaliseen (mikrobiologiseen) bentsyyliipenisilliinin vastustuskykyyn. Tämä näkyy kohonneina MIC-arvoina tai kaksimodaalisina jakaumaprofiileina, mikä viittaa hankitun resistenssin kehittymiseen ja voi johtaa kliinisen tehon puutteeseen bentsyyliipenisilliinillä annettavassa hoidossa. Tämä koskee seuraavia bakteereja: kohtutulehdusta aiheuttava *Fusobacterium necrophorum*, *Mannheimia haemolytica* (lukuun ottamatta Suomesta peräisin olevia isolaatteja), *Bacteroides* spp., nautojen *Staphylococcus chromogenes*; *Staphylococcus* spp., joka aiheuttaa MMA/PPDS:ää, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. ja sikojen *S. suis*; *Staphylococcus aureus*, koagulaasinegatiiviset stafylokokit ja koirien *Enterococcus* spp. sekä kissojen *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis*. Tapausraporteissa tunnistettiin muita kohdepatogeeniä, joilla on korkeat MIC-arvot, minkä vuoksi naudoilla epäillään olevan vastustuskykyisiä *Actinobacillus lignieresii*- ja *Trueperella pyogenes* -alapopulaatioita. Eläinlääkekomitea suositteli, että kohdepatogeenit, joiden MIC-arvot ovat koholla tai jakaumaprofiilit kaksimodaalisia, mikä viittaa hankinnaiseen resistenssiin, säilytettäisiin käyttöaiheissa, mutta valmisteyhteenvedon kohtaan 3.4 (QRD-mallipohja v9.0)/4.4 (QRD-mallipohja v8.2) ehdotettiin neuvoa-antavan varoituksen lisäystä.

Enterobakteerien lahkoon, erityisesti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, useimmat *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. ja *Pseudomonas* spp., erityisesti *Pseudomonas aeruginosa* sekä beetalaktamaasia tuottava *Staphylococcus* spp., ovat luonnostaan vastustuskykyisiä bentsyyliipenisilliinille. Siksi eläinlääkekomitea suositteli näiden patogeenien poistamista kaikista käyttöaiheista, ja vastaavat tiedot lisättiin farmakodynamiikkaa koskevaan kohtaan (valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 (QRD-mallipohja v9.0)/5.1 (QRD-mallipohja v8.2)).

B. bronchiseptica osalta ilmoitettiin, että *Staphylococcus intermedius* -ryhmän, etenkin *S. intermedius* -ryhmän ja *S. pseudintermedius* -ryhmän yksimodaalisten jakaumaprofiilien MIC-arvot olivat hyvin suuret. Koska tämä viittaa koko populaation resistenssiin, on erittäin todennäköistä, ettei näitä kohdepatogeeniä voida hoitaa tehokkaasti bentsyyliipenisilliinillä, joten eläinlääkekomitea suositteli, että ne poistetaan myös käyttöaiheista.

Koska penisilliinin kyky päästä solunsisäiseen tilaan on heikko, sitä ei odoteta esiintyvän nisäkässoluissa merkityksellisinä pitoisuuksina, jotta voitaisiin hoitaa *Rickettsia* spp:n aiheuttamia infektioita, jotka ovat obligaatissa solunsisäisiä gramnegatiivisia bakteereja. Siksi eläinlääkekomitea suositteli, että myös *Rickettsia* spp. tulee poistaa käyttöaiheista.

Ei-obligaattisten solunsisäisten bakteerien sekä keskushermoston infektioiden osalta eläinlääkekomitea suositteli, että valmisteyhteenvedon kohtaan 3.4/4.4 lisätään seuraava varoitus: ”Imeytymisen jälkeen bentsyyilipenisilliini läpäisee huonosti biologisia kalvoja (esimerkiksi veri-aivoestettä), koska se on ionisoitu ja heikosti rasvaliukoinen. Tämän valmisteen käyttö esimerkiksi *Streptococcus suis* tai *Listeria monocytogenes* -bakteerin aiheuttaman aivokalvotulehduksen tai keskushermostoinfektion hoidossa ei ehkä ole tehokasta. Lisäksi bentsyyilipenisilliini tunkeutuu nisäkäsoluihin huonosti, joten tällä valmisteella voi olla vain vähäinen vaikutus solunsisäisten patogeenien, kuten *Listeria monocytogenesin*, hoitoon.”

Lopuksi eläinlääkekomitea suositteli kaikkien käyttöaiheiden tarkistamista nykyisen bakteerinimikkeistön mukaisesti sekä ”pääntauti” ja ”jälkeiset” -mainintojen poistamista kaikista kohdelajeista hevosia lukuun ottamatta, koska niitä esiintyy vain hevosissa. Lisäksi hevosia koskeva ilmaisu ”jälkeiset” on korvattava ilmaisulla ”kohtuun jääneiden sikiön kalvojen aiheuttaman akuutin septisen metriitin ehkäiseminen”, jotta se vastaa nykyistä terminologiaa.

Annostus ja hoitoväli

Prokaiinibentsyyilipenisilliinille on eri kohde-eläinlajeilla useita hyväksytyjä annoksia ja annosvälejä. Annokset vaihtelevat siten, että naudoilla ja hevosilla se on vähintään noin 5 mg painokiloa kohti, sioilla 6 mg painokiloa kohti, lampailla, koirilla ja kissoilla 7 mg painokiloa kohti ja vuohilla 10 mg painokiloa kohti, ja kaikilla kohde-eläinlajeilla enintään noin 60 mg painokiloa kohti.

Vaikka useimpien tässä menettelyssä mukana olevien valmisteiden hoitoväliksi on hyväksytty 24 tuntia, on olemassa neljä eläinlääkettä, joiden hyväksytty hoitoväli on 24 tuntia tai 48 tuntia. Näistä valmisteista käytetään jäljempänä nimitystä ”lyhytvaikutteiset”. Lisäksi on olemassa muutamia pitkävaikutteisia prokaiinibentsyyilipenisilliiniä sisältäviä valmisteita, jotka on hyväksytty naudoille ja sioille ja joilla annettava hoito toistetaan 72 tunnin kuluttua, jos eläimet eivät ole parantuneet. Nämä eläinlääkkeet sisältyivät arviointiin, ja niiden annostuksesta tehtiin mahdollisuuksien mukaan johtopäätöksiä. Ellei nimenomaan toisin mainita, laskelmat ja selitykset viittaavat kuitenkin niihin valmisteisiin, jotka eivät ole pitkävaikutteisia.

Tehoa koskevat kliiniset tiedot olivat kaiken kaikkiaan rajallisia, eikä yksikään myyntiluvan haltijoista toimittanut omistusoikeuden alaisia tutkimustietoja annosten perusteluista. Useat myyntiluvan haltijat puhuivat kuitenkin vastauksissaan kriittisesti hyväksytyistä annostusohjelmista ja eräät toimittivat farmakokineettisiä/farmakodynaamisia malleja kohde-eläinlajeille, joista oli saatavilla riittävästi tietoa (naudat ja siat).

Koska bentsyyilipenisilliini on aikariippuvainen antibiootti, $T > MIC$ on parhaiten kliinistä tehoa vastaava farmakokineettinen/farmakodynaaminen parametri. Kohdebakteereista riippuen ja julkaistun kirjallisuuden (Toutain *et al.*, 2002; Turnidge, 1998⁸⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) mukaisesti plasmapitoisuuksien tulee olla MIC-arvoa suurempi 50–70 prosentissa annosvälistä.

On kuitenkin huomattava, että jos $T > MIC$ 50–70 prosentissa annosvälistä on ainoa kriteeri, se ei sovellu varmistamaan nykyisten annoksien ja aikavälien tehoa hyväksytyjen käyttöaiheiden ja kohdepatogeenien osalta. Toisaalta itse metodologiassa on puutteita (esim. puuttuvat kohdekudospitoisuudet, jakautumisvaikutus) ja saatavilla olevien tietojen laadussa on ongelmia (esim.

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.

vanhanaikaiset analyysimenetelmät, puuttuvat muuntokertoimet). Toisaalta vähintään osa eri annostuksista ja kohde-eläinlajeista tarvittavista tiedoista puuttuu. Lisäksi useille käyttöaiheluetteloön sisältyville kohdepatogeeneille ei ole MIC-arvoja.

Samankaltaiset syyt estivät myös yhden myyntiluvan haltijan esittämän mallintamismenetelmän mukauttamisen.

Yhteenvetona todettakoon, että koska annosalueen määrittäminen ei ollut mahdollista, eläinlääkekomitea pystyi määrittämään vain vähimmäisannokset ja enimmäishoitovälit, joilla voitaisiin eliminoida ne hoitostrategiat, jotka todennäköisesti epäonnistuvat herkimmilläkin bakteereilla, jotta pienennettäisiin riittämättömistä annoksista johtuvaa hoidon epäonnistumisen riskiä. Siksi sovelletussa lähestymistavassa plasmapitoisuuden raja-arvo oli 0,06 µg/ml, mikä viittaa herkimpiin kohdepatogeeneihin. Tätä arvoa ehdottivat eri myyntiluvan haltijat, sitä perusteltiin viittaamalla tietoihin ja kirjallisuuteen, ja eläinlääkekomitea piti sitä hyväksyttävänä. Sen on oltava vähintään 50 prosenttia annosvälistä (50 %T>MIC). Vaikka nämä vähimmäisannokset ja enimmäishoitovälit on määritelty farmakokineettisten/farmakodynaamisten näkökohtien perusteella, niitä on verrattu tässä arvioinnissa kaikkiin saatavilla oleviin kliinisiin tietoihin sen varmistamiseksi, ettei mikään näistä tiedoista osoittanut tehoa annoksella, joka on pienempi kuin jollekin kohdelajille ehdotettu vähimmäisannos, tai hoitovälillä, joka on ehdotettua pitempi.

Edellä mainittujen, erilaisia annostuksia ja hoitovälejä koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella komitea suositteli eri kohdelajeille seuraavia lyhytvaikutteisten prokaiinibentsyyliipenisilliinivalmisteiden vähimmäisannoksia ja enimmäishoitovälejä:

Kohdelajit	Vähimmäisannostus	Enimmäisannosväli
Nauta, lammas, vuohi, sika	10 mg/kg	24 h
Hevoset	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Koira, kissa	20 mg/kg	24 h

Komitea suositteli myös, että 24 tunnin ja 48 tunnin hoitovälille hyväksytyjen eläinlääkkeiden osalta poistettaisiin mahdollisuus pidentää hoitoväliä 48 tuntiin muiden kohdelajien kuin hevosten osalta. Toimitetut farmakokineettiset/farmakodynaamiset tiedot ja kliiniset tiedot viittasivat siihen, että 24 tunnin ja 48 tunnin annosvälin pitäisi olla tehokas hevosten hoidossa edellyttäen, että hoidetuille eläimille annetaan vähintään 20 mg painokiloa kohti 48 tunnin välein.

Saatavilla olevien tehoa koskevien tutkimusten ja farmakokineettisten tutkimusten perusteella pitkävaikutteisista valmisteista osalta ei ole näyttöä, minkä perusteella voitaisiin olettaa, että 72 tunnin annosväli 20 mg/painokilo-annoksen yhteydessä olisi riittämätön naudoilla ja sioilla. Siksi niiden annostusohjelmat pysyvät muuttumattomina.

Hoidon kesto

Tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluville prokaiinibentsyyliipenisilliinivalmisteille hyväksytyt hoidon kestot vaihtelivat yhdestä päivästä määrittämättömään ylärajaan. Lisäksi useissa valmisteyhteenvedoissa mainittu hoidon kesto vaikutti epäselvältä, ja joissakin eläinlääkkeissä sitä ei ollut nimenomaisesti täsmennetty.

Prokaiinibentsyyliipenisilliinihoidon keston perusteluiksi toimitetut prekliiniset ja kliiniset tiedot olivat hyvin vähäisiä tai olemattomia.

Oletuksena on, että tiettyyn vaikuttavaan aineeseen liittyvän sairauden edellyttämä hoidon kesto ei juurikaan eroa samalla tavalla annettavien valmisteiden välillä. Koska tässä lausuntomenettelyssä

tarkasteltavien valmisteiden käyttöaiheet ovat usein samanlaiset, on perusteltua yhdenmukaistaa hoidon kesto kaikkien valmisteiden osalta. Kun otetaan huomioon pitkä luettelo taudeista ja kohdepatogeeneista, joiden hoitoon prokaiinibentsyyliipenisilliini on hyväksytty, sekä laajat ja hyvin epäspesifit käyttöaiheet, eläinlääkekomitea katsoi tarpeelliseksi määrittää hoidon keston aikaväli. Aikavälin ansiosta vastuueläinlääkäri voi mukauttaa hoidon kestoja tietyn tapauksen kliinisten tarpeiden ja yksilöllisen toipumisen mukaan. Lisäksi sillä varmistetaan, että niiden patogeenien laaja kirjo, joiden hoitoon prokaiinibentsyyliipenisilliini on hyväksytty, voidaan hoitaa asianmukaisesti, mukaan lukien erittäin herkäät patogeenit ja lievät infektiot, jotka saattavat edellyttää lyhyempää hoidon kestoja, sekä vähemmän herkäät ja vaikeammat tai krooniset infektiot, jotka saattavat edellyttää pitkäkestoisempaa hoitoa.

Harkitessaan hoidon kestolle riittäviä ala- ja ylärajoja eläinlääkekomitea otti huomioon seuraavat yleiset periaatteet. Kun otetaan huomioon, että bentsyyliipenisilliini on aikasidonnainen antibiootti (eli antibakteerinen aktiivisuus vastaa sitä aikaa, jona ”vapaa” (sitoutumaton) antibioottipitoisuus pidetään patogeenin pienimmän kasvua estävän pitoisuuden ($f T > MIC$) yläpuolella hitaassa vaikutustavassa, riittämättömät hoidon kestot voivat aiheuttaa hoidon epäonnistumisen. Tämä puolestaan voi lisätä mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä ensiksi sen vuoksi, että penisilliinille altistuneisiin, eloonjääneisiin bakteeripopulaatioihin kohdistuu valintapainetta, ja toiseksi sen vuoksi, että mikrobilääkehoidon uusinnan todennäköisyys kasvaa. Toisaalta tarpeettomasti pitkittynyt hoidon kesto voi lisätä haittatapahtumien riskiä, päästää ympäristöön enemmän mikrobilääkkeitä ja lisätä mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä. Lisäksi tarvitaan hoidon keston yläraja kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Prokaiinibentsyyliipenisilliinin vaikutustapaa koskevien pohdintojen ja saatavilla olevien tietojen perusteella eläinlääkekomitea ehdotti kolmen päivän alarajaa, koska ei ole kliinistä näyttöä siitä, että lyhyempi bentsyyliipenisilliinihoito olisi tehokas kaikissa käyttöaiheissa. Lisäksi vähintään kolmen päivän hoito on joidenkin myyntiluvan haltijoiden ehdottamien 72 tunnin mukaista.

Tämän kolmen päivän alarajan lisäksi eläinlääkekomitea katsoi, että hoidon keston rajoittaminen seitsemään päivään on paras mahdollinen tasapaino lievien ja akuuttien infektioiden sekä keskivaikeiden ja vaikeiden infektioiden hoidon tarpeen ja kroonisten infektioiden hoitotehon heikkenemisen välillä.

On tärkeää huomata, että vaikka enimmäiskestoksi ehdotetaan seitsemän päivää, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi päättää hoidon aikaisemmin (esimerkiksi kolmen tai viiden päivän jälkeen), jos eläimen kliininen tila sen sallii. Jotta voidaan vastata huolenaiheisiin siitä, että valmisteita käytetään kentällä mielivaltaisesti seitsemän päivää, vastuueläinlääkärille on annettava neuvoja hoidon asianmukaisesta kestoista. Näin ollen eläinlääkekomitea suosittelee, että ohjeet lisätään valmisteyhteenvedon kohtaan 3.9 (QRD-mallipohja v9.0)/4.9 (QRD-mallipohja v8.2).

Eläinlääkekomitea ehdotti niiden harvojen pitkävaikutteisten prokaiinibentsyyliipenisilliinivalmisteiden osalta, joita tämä lausunto koskee, hoidon kestoksi 1–2 käyttökertaa 72 tunnin hoitovälillä. Tämä hoidon kesto vastaa lyhytvaikutteisille prokaiinibentsyyliipenisilliinivalmisteille ehdotettua 3–7 päivää, sillä pitkävaikutteiset valmisteet saavuttavat keskimäärin riittävän plasman tason noin 72 tunnin ajan.

Vaikutus varoaikoihin

Hoidon kestolla voi olla vaikutusta varoikaan. Siksi niille valmisteidelle, joille suositellaan pitempää hoidon enimmäiskestoja, katsottiin olevan tarpeen arvioida mahdolliset varoikaa koskevat seuraukset. Niiden valmisteiden varoikoja, joiden hoidon kestoja ei katsottu tarpeelliseksi muuttaa, ei pidetty tarpeellisena arvioida, ja ne ovat edelleen hyväksyttyjä.

Saatavilla olevat jäämien poistumista koskevien tutkimuksien yleinen laatu, käytetyt annokset (6–30 mg prokaiinibentsyyliipenisilliiniä painokiloa kohti), hoidon kesto (1–5 peräkkäistä päivää 24 tunnin

välein ja kaksi kertaa 72 tunnin välein, jos valmiste on pitkävaikutteinen), tutkimusasetelmat ja käytetyt analyttiset testimenetelmät ovat erilaisia. Lisäksi näiden tietojen perusteella tehdyt päätelmät varoaikojen määrittämisestä vaihtelevat eri jäsenvaltioissa hyväksytyjen identtisten valmisteiden osalta esimerkiksi siksi, että niihin on lisätty erilaisia turvallisuusvaatimuksia. Vaikka nykyiset, hyväksytyt varoajat perustuvat tietoihin, jotka eivät ehkä täytä nykyisiä sääntelyodotuksia, näitä varoikoja ei kyseenalaisteta, koska kuluttajiin kohdistuvan riskin merkkejä ei ole havaittu niinä monina vuosina, joina nämä valmisteet ovat olleet markkinoilla.

Niiden valmisteiden osalta, joiden annosta muutettiin, eläinlääkekomitean oli harkittava muita keinoja kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi, koska ei ollut vakiotietopakettia, jolla voitiin määrittää tähän lausuntomenettelyyn kuuluville yksittäisille valmisteille turvalliset varoajat.

Eri valmisteiden varoaikojen ekstrapolointia voidaan harkita vain, jos koostumusten eroja sekä hiukkaskokojen ja mahdollisten kiteytymisen eroja verrataan ja harkitaan huolellisesti, mikä ei ollut mahdollista tässä lausuntomenettelyssä.

PK/PD ja fysiologiaan perustuvat farmakokineettiset mallit (PBPK) otettiin huomioon, mutta eläinlääkekomitea ei katsonut, että käytettävissä olevat mallintamismenetelmät soveltuisivat uusien varoaikojen vahvistamiseen tätä lausuntopyyntömenettelyä varten.

Koska mitään edellä kuvatuista keinoista ei pidetty asianmukaisena päivitettyjen varoaikojen määrittämiseen, eläinlääkekomitea teki päätöksensä farmakokineettisten periaatteiden ja prokaiinibentsyyliipenisilliinin ominaisuuksia koskevan tietämyksen perusteella, ja kaikki saatavilla olevat tiedot tukivat niitä.

Yhteenvedona voidaan todeta, että saatavilla oleva näyttö ei viittaa prokaiinibentsyyliipenisilliinin systeemiseen kertymiseen toistuvien injektioiden jälkeen. Tietojen rajallisuuden ja niistä johtuvan epävarmuuden vuoksi eläinlääkekomitea piti kuitenkin järkevänä lisätä turvallisuusmarginaali nykyisiin hyväksytyihin varoikoihin kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi. Siksi valmisteiden hyväksytyihin varoikoihin on lisättävä kahden päivän turvamarginaali, kun hoidon enimmäiskesto pidennetään kolmesta tai viidestä päivästä seitsemään päivään. Tältä osin on todettava, että hyväksytyt varoajat katsottiin turallisiksi niille määritetylle annokselle. Tätä tukee myös se, että EU:n jäsenvaltioille ei ole ilmoitettu merkittävistä elintarvikkeiden penisilliinijäämien rikkomuksista hyväksytyjen prokaiinibentsyyliipenisilliiniä sisältävien eläinlääkkeiden käytön jälkeen. Siksi turvamarginaali on lisävarotoimenpide.

Maidon osalta eläinlääkekomitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot enintään viiden hoitopäivän ajalta osoittivat, että maidon penisilliinipitoisuudet ovat vakaassa tilassa toisen hoitopäivän jälkeen. Näin ollen maidon penisilliinijäämäpitoisuuksien ei odoteta kasvavan, jos hoito kestää samalla annoksella enintään seitsemän päivää, eikä maidon varoikoja tarvitse muuttaa kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Vaikutus ympäristön turvallisuuteen

Eläinlääkekomitea päivitti maaperän ennustettua pitoisuutta koskevaa laskelmaa siten, että siinä otetaan huomioon naudoille, sioille ja lampaille (sorkkamätä) ehdotettu seitsemän päivän hoitajakso käyttämällä oletusarvoja ja eläinlääkekomitean eläinlääkevalmisteiden ympäristövaikutusten arviointia koskevia ohjeita (VICH-ohjeet GL6 ja GL38) tukevia laskelmia (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1-Corr.1).

Useimmissa hyväksytyissä annoksissa nautojen, sikojen ja lampaan sorkkamädän PECsoil-arvo ylittää toimenpiderajan 100 µg/kg. Tämä on pitoisuus, jossa VICH-ohjeet katsovat, että mahdollinen ympäristöriski on olemassa, ja käynnistää kokeellisen vaiheen II ympäristöriskien arvioinnin. Koska vaiheen II arviointia ei ole saatavilla, ei voitu tehdä päätelmää prokaiinibentsyyliipenisilliinin

ympäristöriskistä (tai sen puutteesta), kun valmistetta käytetään nautojen, sikojen ja lampaan sorkkamädän hoitoon. Jotkin tähän menettelyyn kuuluvat valmisteet on kuitenkin jo hyväksytty, ja hoidon kesto on vähintään seitsemän päivää. Siten hoidon keston pidentäminen jäljellä olevien valmisteiden osalta seitsemään päivään johtaisi samoihin mahdollisiin ympäristöriskeihin kenttätasolla, joita esiintyy nykyisin naudoilla, sioilla tai lampailla (vain sorkkamätä) käytön jälkeen niistä valmisteista, jotka on jo hyväksytty ja joiden hoito kestää seitsemän päivää.

Eläinlääkekomitea totesi, että nykyiset valmisteet, joilla hoito kestää yli seitsemän päivää, hyväksyttiin alun perin ennen kuin ympäristöriskien arvioinnin tarve toteutettiin VICH GL-ohjeiden mukaisesti, ja on epätodennäköistä, että näiden valmisteiden käytön aiheuttama mahdollinen ympäristöriski on arvioitu. Hyväksytyjen valmisteiden ympäristöriskien arviointi ei kuitenkaan kuulu tämän lausunnon menettelyyn piiriin, eikä ole löydetty konkreettisia todisteita niiden valmisteiden, jotka oli jo hyväksytty ja joiden hoito kestää seitsemän päivää, aiheuttamasta ympäristöriskistä.

Hevosten, vuohien ja useimpien lampaiden käyttöaiheiden osalta ei myöskään tarvita muuta riskinarviointia hoidon kestosta riippumatta, koska oletuksena on, että hoidossa on vain yksittäisiä eläimiä ja että näin ollen ympäristön altistuminen on vähäistä.

Myöskään kissojen ja koirien ympäristöriskien arviointia ei pidetä tarpeellisena.

Vaikutus kohde-eläinturvallisuuteen

Myyntiluvan haltijat toimittivat vertailukelpoista tietoa kohde-eläinturvallisuudesta ja paikallisesta sietokyvystä, mukaan lukien kohde-eläinten turvallisuustutkimukset ja yhdistetyt tutkimukset, joissa tutkittiin farmakokinetiikkaa ja/tai jäämiä sekä paikallista siedettävyyttä kaikkien kohdelajien osalta vuohia lukuun ottamatta.

Useimmat myyntiluvan haltijat viittasivat alkuperäistietojen lisäksi julkaistuun kirjallisuuteen ja toimittivat kattavan tiivistelmän mahdollisista kohde-eläinten turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista. Lyhyesti sanottuna, vaikka lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, on hyvin dokumentoitua, että prokaiini-bentsyyliipenisilliini ei ole sikiötoksinen, mutageeninen tai syöpägeeninen. Julkaistun kirjallisuuden mukaan injektiokohdan paikallisreaktioiden lisäksi kaikki muut haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia, ja muutamat tunnetut vaikutukset kuuluvat pääasiassa yliherkkyyssyyskompleksiin, mukaan lukien kaikenlaiset allergiset reaktiot, kuten hengitysvaikeudet, ödeema tai nokkosihottuma.

Kaiken kaikkiaan eläinlääkekomitea totesi toimitettujen tutkimusten perusteella, että systeemiset haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia ja että prokaiinibentsyyliipenisilliinillä on laaja turvallisuusmarginaali. Pistoskohdan reaktioita esiintyi eri kohdelajeilla, mutta ne olivat enimmäkseen lieviä ja ohimeneviä.

Ehdotettujen muutosten vaikutuksesta kohde-eläinten turvallisuuteen voidaan tehdä seuraavat johtopäätökset:

Ehdotetut muutokset ja käyttöaiheiden tai kohdepatogeenien poistaminen eivät haittaisi kohde-eläinturvallisuutta.

Vähimmäisannostuksen (10, 12 tai 20 mg/painokilo) toteuttaminen eri kohdelajeilla ei aiheuttaisi huolta kohde-eläinturvallisuudesta.

Saatavilla olevissa kohde-eläinturvallisuustutkimuksissa annettiin naudoille yksittäisiä injektioita (enintään 40 mg/kg) ja toistuvia annoksia (30 mg/kg), lampailla toistuvia annoksia (30 mg/painokilo) 5 vuorokauden ajan ja sioille, koirille ja kissoille 60 mg/kg 5 vuorokauden ajan, eikä niillä ollut merkittäviä haittavaikutuksia. Hevosilla kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset kattoivat

toistetut käyttöannokset (enintään 60 mg/kg 5 vuorokauden ajan), ja näistä annoksista oli ilmoitettu vain lieviä ja ohimeneviä haittavaikutuksia.

Saatavilla olevat kohde-eläinten turvallisuutta koskevat tiedot kattoivat 24 tunnin käsittelyvälit lyhytvaikutteisten eläinlääkkeiden osalta sekä 72 tunnin käsittelyajat pitkävaikutteisten prokaiinibentsyyllipenisilliinivalmisteiden osalta nautoissa ja sioissa.

3–7 päivän hoidon keston ei katsottu aiheuttavan kohde-eläinturvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. On toisaalta erittäin epätodennäköistä, että 7 päivän ajan annettava eläinlääke aiheuttaisi vakavia haittavaikutuksia, sillä tutkimuksissa, joissa käytettiin kaksikertaista annosta 5 päivän ajan, ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Toisaalta joitakin prokaiinibentsyyllipenisilliiniä sisältäviä eläinlääkkeitä on hyväksytty seitsemän päivää ja pitempäänkin kestävään hoitoon useiden vuosikymmenten ajan lääketurvatoiminnan raportoinnin paljastamatta kohtuuttomia riskejä.

Hoidon kesto ja annostus eivät näytä vaikuttavan injektiokohdan turvallisuuteen, sillä näitä paikallisia reaktioita voi esiintyä jo ensimmäisen injektion jälkeen, eivätkä ne liity hoitoannokseen. Tämä osoitettiin kahdessa nautoilla tehdyssä tutkimuksessa, joissa injektioilavuus injektiokohtaa kohti oli rajattu 20 ml:aan, ja paikallisreaktioita esiintyi eläimillä, jotka saivat 20 mg/kg:n annoksen ja joista useimmat saivat 1 tai 2 injektiota, sekä eläimillä, joille annettiin 40 mg/kg valmistetta ja joista useimmat saivat 3 tai 4 injektiota.

Eläinlääkekomitea suositteli kuitenkin, että valmisteyhteenvedon 3.6 kohtaan (QRD-mallipohja v9.0) / 4.6 (QRD-mallipohja v8.2) ja vastaavaan pakkausselosteen kohtaan olisi sisällytettävä asiaan liittyvä varoitus, jotta voidaan ottaa huomioon nuorilla porsaila esiintyvät systeemiset toksiset vaikutukset, jotka ovat tilapäisiä mutta joiden voidaan katsoa olevan mahdollisesti tappavia, erityisesti suurempina annoksina.

Vaikutus mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiin

Varoitukset kohdepatogeenien herkkyystilanteesta valmistetiedoissa ja resistenttien kohdepatogeenien poistaminen edellä esitettyjen suositusten mukaisesti vaikuttavat myönteisesti mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiin. Se, että valmistetiedoissa kiinnitetään huomiota tiettyihin taudinaiheuttajiin, joiden herkkyytilanne on jo ennestään epävarma ja joiden osalta prokaiinibentsyyllipenisilliinin käyttö saattaa johtaa kliinisen tehon puutteeseen, auttaa eläinlääkäreitä tekemään hoitopäätöksiä maltillisen käytön mukaisesti.

Alhaisemman annosrajan käyttöönotto annostus- ja hoitoväliä koskevassa luvussa yksityiskohtaisesti selitetyn lähestymistavan mukaisesti auttaa vähentämään mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riskiä. Sellaisten yksittäiset kynnsarvot alittavien annosten poistaminen, joiden tehoa ei ole osoitettu, jopa herkimpien kohdepatogeenien osalta eri kohde-eläinlajeissa, parantaisi mikrobilääkeresistenssin riskin pienentämistä merkittävästi.

Lisäksi 48 tunnin hoitovälien poistaminen muille kohde-eläinlajeille kuin hevosille parantaa entisestään mikrobilääkeresistenssin riskin pienentämistä. Kun varmistetaan riittävät annosvälit, on todennäköisempää, että asiaankuuluvat kudospitoisuudet ovat riittävän pitkän ajan MIC-arvon yläpuolella.

Resistenssin kehittymisen riskin katsotaan vähenevän, jos hoidon kesto on 3–7 päivää. Ensinnäkin riski mikrobilääkeresistenssin kehittymisestä hoidon epäonnistumisen jälkeen hoidon riittämättömän keston vuoksi olisi mahdollisimman pieni. Lisäksi ehkäistäisiin yli seitsemän päivää kestänyt hoito, joka lisää resistenssin kehittymistä lisäävien mikrobilääkkeiden pääsyä ympäristöön ja esimerkiksi jäteveeteen. Lisäksi pitkäkestoinen hoito, joka on tarpeen hoidettujen patogeenien herkkyyden heikentymisen vuoksi, edistää mikrobilääkeresistenssin kehittymistä, joten hoidon kesto on aina rajoitettava välttämättömään.

Riski-hyötysuhde

Suora terapeutinen hyöty

Bentsyylipenisilliini on kapeakirjoinen ensimmäisen linjan antibiootti, joka kuuluu AMEG:n luokkaan D. Se on aktiivisin grampositiivisia bakteereja vastaan, ja sillä on vähäinen vaikutus gramnegatiivisia bakteereja vastaan. Tähän lausuntopyyntöön kuuluvia prokaiinibentsyylipenisilliiniä sisältäviä eläinlääkkeitä on käytetty vuosikymmenten ajan nautoihin, hevosiin, lampaisiin, vuohiin, sikoihin, koiriin ja kissoihin, jotta voidaan hoitaa tehokkaasti monenlaisia bentsyylipenisilliinille alttiiden bakteerien aiheuttamia infektioita, jotka vaikuttavat eri elinjärjestelmiin.

Lisähyödyt

Prokaiinibentsyylipenisilliiniä sisältäviä eläinlääkevalmisteita siedetään hyvin. Ne aiheuttavat injektiokohdassa enimmäkseen vain lieviä paikallisia reaktioita eikä kohde-eläimillä esiinny vakavia systeemisiä haittavaikutuksia.

Mikrobilääkeresistenssi bentsyylipenisilliinille on hyvin kuvattua. Useat kohdepatogeenit, erityisesti grampositiiviset bakteerit, ovat kuitenkin edelleen alttiita bentsyylipenisilliinille.

Riskien arviointi

Laatu ja käyttöturvallisuus eivät kuuluneet tämän lausuntomenettelyn piiriin, joten niitä ei arvioitu erikseen.

Joidenkin tähän lausuntomenettelyyn kuuluvien valmisteiden osalta on havaittu riski, joka viittaa epäasianmukaiseen annostusohjelmaan eli niiden käyttöaiheisiin liittyviin liian pieniin annoksiin, liian lyhyisiin ja liian pitkiin hoidon kestoihin ja liian pitkiin hoitoväleihin.

Epäasianmukaisen annostusohjelman riskiin liittyy suurentunut mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riski. Jälkimmäisten osalta tunnistettiin spesifisiä kohdepatogeenia, jotka osoittivat hankitun resistenssin, alhaisen herkkyuden tai jopa luontaisen resistenssin.

Lisäksi tunnistettiin käyttöaiheita, jotka eivät ole nykyisen tieteellisen tiedon mukaisia.

Nuorilla porsailla esiintyvien systeemisten toksisten vaikutusten lisäksi muita kohde-eläinterveyteen liittyviä riskejä ei havaittu.

Varoikoihin liittyvä mahdollinen vaara kuluttajien turvallisuudelle on todettu niiden tuotteiden osalta, joiden käsittelyn kesto pidennetään enintään seitsemään päivään.

Kissojen, koirien, hevosten ja vuohien sekä useimpien lampaiden käyttöaiheiden osalta ympäristön altistuminen on vähäistä, joten ympäristölle ei odoteta aiheutuvan riskiä. Suuremman altistumisen vuoksi nautojen, sikojen ja lampaan sorkkamädän hoidossa käytettävät tuotteet voisivat teoriassa aiheuttaa mahdollisen ympäristöriskin.

Riskinhallinta- ja lievennystoimenpiteet

Tehon ja mikrobilääkeresistenssin kehittymiseen liittyviä riskejä lievennetään mukauttamalla vähimmäisannosta 10 mg:aan painokiloa kohti nautoilla, lampailla, vuohilla ja sioilla, 12 mg:aan painokiloa kohti hevosilla, 20 mg:aan painokiloa kohti koirilla ja kissoilla ja poistamalla 48 tunnin annosvälit kaikilla kohde-eläinlajeilla, hevosia lukuun ottamatta, ja hevosilla, jos annokset ovat alle 20 mg painokiloa kohti, sekä yhdenmukaistamalla kaikkien valmisteiden hoidon kesto 3–7 päivään.

Muita riskinhallintatoimia ovat joidenkin käyttöaiheiden ja useiden kohdepatogeenien poistaminen sekä varoitusten lisääminen valmistetietoihin resistenssin tai heikentyneen herkkyyden osoittamiseksi tietyissä kohdepatogeenissa.

Käyttöaiheet ja kohdepatogeenit, jotka eivät ole nykyisen tieteellisen tietämyksen tai nykyisen nimikkeistön mukaisia, on muotoiltava uudelleen tai poistettava.

Nuorten porsaiden turvallisuuteen liittyvää riskiä lievennetään lisäämällä valmistetietoihin varoitus.

Kuluttajalle aiheutuvaa riskiä, kun hoidon enimmäiskesto on yhdenmukaistettu seitsemäksi päiväksi, hallitaan lisäämällä syötävälle kudoksille toinen varoaika. Ensimmäinen varoaika on jo vahvistettu alun perin hyväksytyn hoidon kestolle, kun taas toista varoaikaa sovelletaan hoidon keston pidentyessä kolmesta tai viidestä päivästä seitsemään päivään, ja sille on ominaista kahden päivän lisäturvallisuusaika. Lisäksi eläinlääkekomitea päätti, että maidon varoikoja ei tarvitse muuttaa kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Ympäristöön kohdistuvaa riskiä ei ole arvioitu tässä menettelyssä, koska markkinoilla on jo joitakin valmisteita, joiden hoidon kesto on vähintään seitsemän päivää ja joiden ei ole osoitettu aiheuttavan turvallisuusriskiä, joten tutkimukseen ei sisälly muita riskinpientämistoimia ympäristön suojelemiseksi. Kaikki olemassa olevien valmisteiden riskinhallintatoimenpiteet pysyvät voimassa.

Hyöty-riskisuhteen kokonaisarviointi

Injektoitavien prokaiinibentsyyliipenisilliinivalmisteiden katsotaan olevan tehokkaita lääkevalmisteita niille herkkien bakteerien naudoille, lampaille, vuohille, hevosille, sioille, koirille ja kissoille aiheuttamiin erilaisiin tautikomplekseihin. Bentsyyliipenisilliini on AMEG-luokan D antibiootti, jota tulisi käyttää ensisijaisena hoitona aina, kun mahdollista.

Kuten muidenkin antibioottien yhteydessä, bentsyyliipenisilliiniä on käytettävä harkitusti ja vain silloin, kun se on lääketieteellisesti tarpeen. Lisäksi tarpeetonta käyttöä, liian pitkiä hoitajaksoja ja aliannostusta on vältettävä, kuten AMEG toteaa.

Annoksen, annosvälin ja hoidon keston arviointi paljasti joidenkin tässä menettelyssä tarkasteltujen valmisteiden osalta liian pienet annokset, liian lyhyet tai liian pitkät hoidon kestot ja liian pitkät hoitovälit. Näin ollen näiden valmisteiden annostusohjelmaa on mukautettava, jotta varmistetaan tehokas käyttö ehdotetuissa käyttöaiheissa minimoimalla samalla mikrobilääkeresistenssin kehittymisen riski. Lisäksi eläinlääkkeiden käyttöaiheisiin on tehtävä muutoksia erityisesti kohdepatogeenien nykyiseen herkkyystilanteeseen nähden.

Käsittelyn kesto on arvioitu tarkemmin varoikoihin liittyvien kohde-eläinturvallisuudelle, ympäristölle ja kuluttajaturvallisuudelle aiheutuvien riskien osalta. Hyöty-riskitasapaino pysyy muuttumattomana kohde-eläinturvallisuuden ja ympäristön osalta. Varoikojen osalta katsottiin, että kuluttajien turvallisuus voidaan varmistaa ehdotetulla syötävien kudosten ylimääräisellä varoajalla sekä nykyisten maidolle hyväksytyjen varoikojen säilyttämisellä.

Hyöty-riskisuhdetta koskeva päätelmä

Arvioituaan lausuntomenettelyn perusteet ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että kyseisten valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmistetietojen muuttamiselle (valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste)

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea arvioi asetuksen (EU) 2019/6 82 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn, joka koski prokaiinibentsyyliipenisilliiniä ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkevalmisteita, joita annetaan suspensioina lihakseen ja ihon alle annettavilla injektioilla.
- Eläinlääkekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot, jotka tukivat käyttöaiheita, annostusta (annosväli mukaan lukien), hoidon kestoja, jäämien poistumista, ympäristöriskiä, kohde-eläinturvallisuutta ja kansanterveydellisen mikrobilääkeresistenssin riskiä.
- Eläinlääkekomitea totesi, että prokaiinibentsyyliipenisilliiniä sisältäviä eläinlääkevalmisteita on hyväksytty jo vuosikymmeniä aiemmissa sääntely- ja tieteellisissä puitteissa.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että prokaiinibentsyyliipenisilliini on mikrobilääkeaine, jonka aktiivisuus on kapea ja jolla on laaja turvamarginaali, joka on edelleen yleisesti ottaen tehokas useita elintarviketuotantoeläinten yleisiä tauteja vastaan. Eläinlääkekomitea katsoi, että on tärkeää tarjota käytännön lääkäreiden tarvitsemia välineitä, joiden avulla prokaiinibentsyyliipenisilliiniä voidaan käyttää oikein ensilinjan mikrobilääkkeenä AMEG-suositusten, ohjeiden ja kansallisten politiikkojen mukaisesti.
- Edellä esitettyjen seikkojen ja saatavilla olevien tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että asianomaisten eläinlääkevalmisteiden käyttöaiheita ja annostusohjelmaa (annostusnopeus ja hoidon kesto) on tarkistettava.
- Niiden valmisteiden osalta, joiden annostusohjelmaa on muutettu, eläinlääkekomitea totesi, että hoidetuista eläimistä peräisin olevan lihan ja muiden eläimen osien varoaikoja olisi tarkistettava myös lisäämällä siihen kahden päivän turvaväli kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi. Eläinlääkekomitea katsoi, että maidon varoajat antavat jo riittävän varmuuden kuluttajien turvallisuudesta, eikä niitä tarvitse muuttaa.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että valmistetietoihin on hyödyllistä sisällyttää lisätietoja prokaiinibentsyyliipenisilliinin vaikutustavasta ja kohdepatogeenien nykyisestä herkkyydestä, jotta voidaan tukea kyseisten valmisteiden tehokasta käyttöä tietyissä käyttöaiheissa.

Eläinlääkekomitean lausunto

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että prokaiinibentsyyliipenisilliiniä ainoana vaikuttavana aineena sisältävien eläinlääkevalmisteiden, joiden lääkekuoto on injektioneste, suspensio, lihakseen ja ihon alle antamisen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään liitteessä III kuvatut muutokset.

Sen vuoksi eläinlääkekomitea suositteli myyntiluvan ehtojen muuttamista niiden eläinlääkkeiden osalta, jotka sisältävät prokaiinibentsyyliipenisilliiniä yhtenä vaikuttavana aineena injektionesteen suspensiona.

Liite III

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Huomautus:

Nämä valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on laadittu lausuntopyyntömenettelyn tuloksena.

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Nykyiset valmistetiedot muutetaan (tekstin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen tarvittaessa) siten, että ne vastaavat jäljempänä esitettyä hyväksyttyä sanamuotoa, joka koskee ainoastaan lihakseen ja ihon alle annettavia antoreittejä.

A. Valmisteyhteenveto

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain (QRD-mallipohja v9.0)/4.2 Käyttöaiheet kohdelajeittain (QRD-mallipohja v8.2)

Poistetaan tarvittaessa seuraavat patogeenit:

Kaikki enterobakteerien lahkoon kuuluvat lajit, erityisesti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., erityisesti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius -ryhmään kuuluvat lajit, erityisesti *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*
Beetalaktamaasia tuottava *Staphylococcus* spp.

Poistetaan soveltuvin osin.

- Kaikki Salmonelloosin käyttöaiheet.
- Pääntauti muilla kohde-eläinlajeilla hevosia lukuun ottamatta.
- "Syntymisen jälkeen jääneet" kaikilla kohdelajeilla hevosia lukuun ottamatta.

Korvataan tarvittaessa:

- "Staphylococcus aureus (resistentti penisilliinille G)" termillä "Staphylococcus aureus"
- "Syntymisen jälkeen jääneet" seuraavalla "jälkeisten aiheuttaman akuutin septisen metriitin ehkäisy hevosella."

Tarkista tarvittaessa seuraava nimikkeistö:

"Glaesserella parasuis" korvaa termin "Haemophilus parasuis".

"Mannheimia haemolytica" korvaa termin "Pasteurella haemolytica".

"Trueperella pyogenes" korvaa termit "Actinomyces pyogenes", "Arcanobacterium pyogenes", "Corynebacterium pyogenes".

3.4 Erityisvaroitukset (QRD-mallipohja v9.0) / 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin:

Imeytymisen jälkeen bentsyylipenisilliini läpäisee huonosti biologisia kalvoja (esim. veri-aivoeste), koska se on ionisoitu ja heikosti lipidiliukoinen. Valmisteen käyttö esimerkiksi *Streptococcus suis*- tai *Listeria monocytogenes* -bakteerin aiheuttaman aivokalvontulehduksen tai keskushermosto-infektioiden hoitoon ei välttämättä ole tehokasta. Lisäksi bentsyylipenisilliini läpäisee huonosti nisäkässoluja, joten tällä valmisteella voi olla vain vähäinen teho solunsisäisten patogeenein, kuten *Listeria monocytogenesin*, hoitoon.

Lisätään seuraava sanamuoto soveltuvien osin ottaen huomioon kohde-eläinlajeille yksittäisissä myyntiluvissa hyväksytyt kohdepatogeenit:

Seuraavien bakteerien osalta on raportoitu kohonneita MIC-arvoja tai bimodaalinen jakaumia, jotka viittaavat hankittuun resistenssiin:

- *Glaesserella parasuis*, MMA/PPDS:ää aiheuttava *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ja *S. suis* sioilla;
- *Fusobacterium necrophorum*, joka aiheuttaa kohtutulehdusta ja *Mannheimia haemolytica* (vain joissakin jäsenvaltioissa), sekä *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ja *Trueperella pyogenes* naudoilla.
- *S. aureus*, koagulaasinegatiivinen *Staphylococcus* ja *Enterococcus* spp. koirilla;
- *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis* kissoilla.

Eläinlääkkeen kliininen teho voi olla puutteellinen hoidettaessa näiden bakteerien aiheuttamia infektioita.

3.6 Haittatapahtumat (QRD-mallipohja v9.0) /4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus) (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään kaikkiin pikkuporsaille käytettäväksi hyväksyttyihin eläinlääkkeisiin seuraava teksti:

Pikkuporsailaon havaittu systeemisiä toksisia vaikutuksia, jotka ovat ohimeneviä mutta saattavat johtaa kuolemaan erityisesti suuremmilla annoksilla.

3.9 Antoreitit ja annostus (QRD-mallipohja v9.0)/4.9 Annostus ja antotapa (QRD-mallipohja v8.2)

Korvataan nykyinen hoidon kestoa koskeva suositus kaikissa eläinlääkevalmisteissa seuraavalla lausekkeella:

Hoidon kesto on 3–7 päivää.

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin:

Hoidon asianmukainen kesto on valittava kliinisten tarpeiden ja hoidetun eläimen yksilöllisen toipumisen perusteella. Huomiota on kiinnitettävä kohdekudokseen pääsyyn ja kohdepatogeenin ominaisuuksiin.

Poista soveltuvien osin kaikki viittaukset 48 tunnin hoitoväliin:

- muilla kohdelajeilla kuin hevosilla;
- hevosilla, jos annokset ovat alle 20 mg painokiloa kohti.

Korvataan alempi annostusraja, jos pienempi annos on sallittu, seuraavasti:

- 10 mg painokiloa kohti naudoilla, lampailla, vuohilla ja sioilla;
- 12 mg/painokilo hevosilla;
- 20 mg/kg painokiloa kohti koirilla ja kissoilla.

Erityiset annossuositukset, jotka ovat korkeammat kuin edellä mainitut, ja annosvälit tulee säilyttää.

3.12 Varoajat (QRD-mallipohja v9.0) /4.11 Varoaika (QRD-mallipohja v8.2)

Teurastuksen varoaikojä on muutettava seuraavasti:

[Eläinlaji]

Teurastus: x vrk^[1] kun hoidon kesto on <3 vrk> <3–5 vrk>^[2]

y vrk^[3] kun hoidon kesto on <4-7 vrk> <6-7 vrk>^[4]

^[1] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina

^[2] alun perin hyväksytty hoidon kesto

^[3] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina + kahden vuorokauden turvamarginaali

^[4] pidennetty hoidon kesto kolmesta tai viidestä vuorokaudesta seitsemään vuorokauteen

[teksti] Täytettävä tieto

<teksti>: Valitaan soveltuva vaihtoehto

4.2 Farmakodynamiikka (QRD-mallipohja v9.0) / **5.1 Farmakodynamiikka** (QRD-mallipohja v8.2)

Kaikkiin eläinlääkevalmisteisiin on lisättävä seuraava sanamuoto:

Enterobakteerit, *Bacteroides fragilis*, useimmat *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. ja *Pseudomonas* spp. sekä beetalaktamaasia tuottavat *Staphylococcus* spp. ovat resistenttejä.

Poistetaan soveltuvin osin.

Kaikki tässä osiossa esiintyvät kohdebakteerit, joita ei ole mainittu käyttöaiheessa.

Poistetaan tarvittaessa seuraavat patogeenit:

Kaikki enterobakteerien lahkoon kuuluvat lajit, erityisesti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., erityisesti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius -ryhmään kuuluvat lajit, erityisesti *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*

Beetalaktamaasia tuottava *Staphylococcus* spp.

Korvataan tarvittaessa:

"*Staphylococcus aureus* (resistentti penisilliinille G)" termillä "*Staphylococcus aureus*"

Tarkista tarvittaessa seuraava nimikkeistö:

"*Glaesserella parasuis*" korvaa termin "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" korvaa termin "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" korvaa termit "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*", "*Corynebacterium pyogenes*".

B. Myyntipääillysmerkinnät

Ulkopakkaus

7. VAROAJAT (QRD-mallipohja v9.0) / 8. VAROAIKA (VAROAJAT) (QRD-mallipohja v8.2)
--

Teurastuksen varoaikoja on muutettava seuraavasti:

[Lajit]

Teurastus: x vrk^[1] kun hoidon kesto on <3 vrk> <3-5 vrk>^[2]

y vrk^[3] kun hoidon kesto on <4-7 vrk> <6-7 vrk>^[4]

[1] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina

[2] alun perin hyväksytty hoidon kesto

[3] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina + kahden vuorokauden turvamarginaali

[4] pidennetty hoidon kesto kolmesta tai viidestä vuorokaudesta seitsemään vuorokauteen

[teksti] Täytettävä tieto

<teksti>: Valitaan soveltuva vaihtoehto

Sisäpakkaus

5. VAROAJAT (QRD-mallipohja v9.0) / 5. VAROAIKA (VAROAJAT) (QRD-mallipohja v8.2)
--

Teurastuksen varoaikoja on muutettava seuraavasti:

[Lajit]

Teurastus: x vrk^[1] kun hoidon kesto on <3 vrk> <3-5 vrk>^[2]

y vrk^[3] kun hoidon kesto on <4-7 vrk> <6-7 vrk>^[4]

[1] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina

[2] alun perin hyväksytty hoidon kesto

[3] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina + kahden vuorokauden turvamarginaali

[4] pidennetty hoidon kesto kolmesta tai viidestä vuorokaudesta seitsemään vuorokauteen

[teksti] Täytettävä tieto

<teksti>: Valitaan soveltuva vaihtoehto

C. Pakkausseloste

4. Käyttöaiheet (QRD-mallipohja v9.0) / **4. KÄYTTÖAIHEET** (QRD-mallipohja v8.2)

Poistetaan tarvittaessa seuraavat patogeenit:

Kaikki enterobakteerien lahkoon kuuluvat lajit, erityisesti *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ja *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., erityisesti *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Staphylococcus intermedius -ryhmään kuuluvat lajit, erityisesti *S. intermedius* ja *S. pseudintermedius*

Beetalaktamaasia tuottava *Staphylococcus* spp.

Tarpeeton viivataan yli.

- Kaikki Salmonelloosin käyttöaiheet.
- Pääntauti kaikilla kohdelajeilla hevosia lukuun ottamatta.
- "Jälkeiset" kaikilla kohdelajeilla hevosia lukuun ottamatta.

Korvataan tarvittaessa:

- "Staphylococcus aureus (resistentti penisilliinille G)" termillä "Staphylococcus aureus"

- Hevosten "jälkeiset" termillä "kohtuun jääneiden sikiön kalvojen aiheuttaman akuutin septisen metriitin ehkäisy".

Tarkista tarvittaessa seuraava nimikkeistö:

"*Glaesserella parasuis*" korvaa termin "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" korvaa termin "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" korvaa termit "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*", "*Corynebacterium pyogenes*".

6. Eritysisvaroitukset (QRD-mallipohja v9.0) / **12. ERITYISVAROITUKSET** (QRD-mallipohja v8.2)

Eritysisvaroitukset: (QRD-mallipohja v9.0) / Eritysisvaroitukset kohde-eläinlajeittain: (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin:

Imeytymisen jälkeen bentsyyllipenisilliini läpäisee huonosti biologisia kalvoja (esim. veri-aivoeste), koska se on ionisoitu ja heikosti lipidiliukoinen. Valmisteen käyttö esimerkiksi *Streptococcus suis*- tai *Listeria monocytogenes* -bakteerin aiheuttaman aivokalvontulehduksen tai keskushermosto-infektioiden hoitoon ei välttämättä ole tehokasta. Lisäksi bentsyyllipenisilliini läpäisee huonosti nisäkässoluja, joten tällä valmisteella voi olla vain vähäinen teho solunsisäisten patogeenien, kuten *Listeria monocytogenesin*, hoitoon.

Lisätään seuraava sanamuoto soveltuvien osin ottaen huomioon kohde-eläinlajeille yksittäisissä myyntiluvissa hyväksytyt kohdepatoogeenit:

Seuraavien bakteerien osalta on raportoitu kohonneita MIC-arvoja tai kaksimuotoisia jakaumia, jotka viittaavat hankittuun resistenssiin:

- *Glaesserella parasuis*, MMA/PPDS:ää aiheuttava *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ja *S. suis* sioilla;
- *Fusobacterium necrophorum*, joka aiheuttaa kohtutulehdusta ja *Mannheimia haemolytica* (vain joissakin jäsenvaltioissa), sekä *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ja *Trueperella pyogenes* naudoilla;
- *S. aureus*, koagulaasinegatiivinen t *Staphylococcus* ja *Enterococcus* spp. koirilla;
- *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus felis* kissoilla.

Eläinlääkkeen kliininen teho voi olla puutteellinen hoidettaessa näiden bakteerien aiheuttamia infektioita

7. Haittatapahtumat (QRD-mallipohja v9.0) / **6. HAITTAVAIKUTUKSET** (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään kaikkiin pikkuporsaille käytettäväksi hyväksyttyihin eläinlääkkeisiin seuraava teksti:

Pikkuporsaille on havaittu systeemisiä toksisia vaikutuksia, jotka ovat ohimeneviä mutta voidaan katsoa johtavan kuolemaan erityisesti suuremmilla annoksilla.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain (QRD-mallipohja v9.0) /

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN (QRD-mallipohja v8.2)

Korvataan nykyinen hoidon kestoa koskeva suositus kaikissa eläinlääkevalmisteissa seuraavalla lausekkeella:

Hoidon kesto on 3–7 päivää.

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin:

Hoidon asianmukainen kesto on valittava kliinisten tarpeiden ja hoidetun eläimen yksilöllisen toipumisen perusteella. Huomiota on kiinnitettävä kohdekudokseen pääsyyn ja kohdepatogeenin ominaisuuksiin.

Poista soveltuvien osien kaikki viittaukset 48 tunnin hoitoväliin:

- muilla kohdelajeilla kuin hevosilla;
- hevosilla, jos annokset ovat alle 20 mg painokiloa kohti.

Korvataan alempi annostusraja, jos pienempi annos on sallittu, seuraavasti:

- 10 mg painokiloa kohti nautioilla, lampaille, vuohilla ja sioilla;
- 12 mg/painokilo hevosilla;
- 20 mg/kg painokiloa kohti koirilla ja kissoilla.

Erityiset annossuositukset, jotka ovat korkeammat kuin edellä mainitut, ja annosvälit tulee säilyttää.

10. Varoajat (QRD-mallipohja v9.0) / **10. VAROAIKA (VAROAJAT)** (QRD-mallipohja v8.2)

Teurastuksen varoaikoja on muutettava seuraavasti:

[Lajit]

Teurastus: x vrk^[1] kun hoidon kesto on <3 vrk> <3–5 vrk>^[2]
y vrk^[3] kun hoidon kesto on <4–7 vrk> <6–7 vrk>^[4]

^[1] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina

^[2] alun perin hyväksytty hoidon kesto

^[3] alun perin hyväksytty varoaika vuorokausina + kahden vuorokauden turvamarginaali

^[4] pidennetty hoidon kesto kolmesta tai viidestä vuorokaudesta seitsemään vuorokauteen

[teksti] Täytettävä tieto

<teksti>: Valitaan soveltuva vaihtoehto