

Annexe I
Liste des médicaments vétérinaires autorisés au niveau national

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Autriche	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Autriche	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Autriche	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Belgique	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Belgique	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Belgique	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Belgique	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Bulgarie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Bulgarie	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, veaux, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Croatie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins (adultes)	Voie intramusculaire
République tchèque	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
République tchèque	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins, chiens	Voie intramusculaire , sous-cutanée
République tchèque	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins (adultes)	Voie intramusculaire
République tchèque	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Danemark	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Danemark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Danemark	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Danemark	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Estonie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Estonie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Estonie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Finlande	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Finlande	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Finlande	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien Vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Finlande	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Finlande	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
France	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
France	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
France	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
France	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn-Penicillin-G ad us.vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés	Voie intramusculaire , intramammaire
Allemagne	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins, chiens	Voie intramusculaire
Allemagne	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpén WDT 300 mg/ml	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapén	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Allemagne	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Allemagne	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Allemagne	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Allemagne	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Grèce	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Grèce	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Hongrie	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Hongrie	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.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Hongrie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Hongrie	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.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Hongrie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Islande	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Irlande	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Irlande	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Irlande	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Italie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Italie	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	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Italie	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Italie	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Italie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Italie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Italie	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Lettonie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Lettonie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lettonie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Lettonie	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Lituanie	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Luxembourg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Luxembourg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Luxembourg	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Malte	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins (adultes)	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Norvège	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire, sous-cutanée, intrapéritonéale, intrasynoviale, intra-utérine
Norvège	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Norvège	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Norvège	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Pologne	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Pologne	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Pologne	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Pologne	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pologne	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Pologne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Pologne	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Portugal	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Roumanie	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Roumanie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Roumanie	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
République slovaque	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
République slovaque	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins (adultes)	Voie intramusculaire
Slovénie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspension za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Slovénie	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspension za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Procaïne benzylpénicilline	297,7 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension injectable para bovino y porcino	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Espagne	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension injectable para bovino y porcino	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Espagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension injectable para bovino, porcino y caballos	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Espagne	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés non producteurs de denrées alimentaires, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Espagne	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Suède	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, caprins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Suède	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Suède	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Suède	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Suède	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Pays-Bas	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Porcins	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpén 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	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	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Procaïne benzylpénicilline	300,000 IU/ml	Suspension injectable	Porcins, porcelets, chiens, chats	Voie intramusculaire
Pays-Bas	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins (> 25 kg)	Voie intramusculaire
Pays-Bas	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipén 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen en varkens	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, ovins, porcins, chiens, chats	Voie intramusculaire , sous-cutanée
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, équidés, porcins	Voie intramusculaire

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	Procaïne benzylpénicilline	300 mg/ml	Suspension injectable	Bovins, ovins, porcins	Voie intramusculaire
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Procaïne benzylpénicilline	30% w/v	Suspension injectable	Bovins, porcins	Voie intramusculaire , sous-cutanée

Annexe II
Conclusions scientifiques et motifs de la modification des informations sur le produit

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique, présentés sous forme de suspensions injectables (voir annexe I)

Introduction

La procaine benzylpénicilline est un sel de benzylpénicilline qui appartient au groupe des pénicillines naturelles à spectre étroit (pénicillines sensibles aux β -lactamases; AMEG catégorie D). Les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline sont largement utilisés depuis des décennies chez les bovins, les équidés, les ovins, les caprins, les porcins, les chiens et les chats pour le traitement de diverses infections causées par des bactéries sensibles à la benzylpénicilline et affectant, par exemple, le système urinaire, respiratoire ou reproducteur.

Les bêta-lactamines telles que la pénicilline empêchent la paroi cellulaire bactérienne en phase de croissance active de se former en interférant avec le stade final de la synthèse du peptidoglycane. Les pénicillines exercent une action bactéricide, mais provoquent la lyse des seules bactéries en croissance. Dans les bactéries Gram positives, les β -lactamines non seulement empêchent la réticulation finale du peptidoglycane, mais stimulent également la libération d'acides lipotéichoïques, provoquant une réaction suicide à travers la dégradation du peptidoglycane par les autolysines.

Lors de récentes procédures décentralisées soumises conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, il est apparu que la durée du traitement pour les médicaments vétérinaires (MV) à base de procaine benzylpénicilline n'est pas harmonisée dans l'ensemble de l'UE.

L'Allemagne a fait observer que, pour plusieurs médicaments vétérinaires autorisés dans l'UE contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions injectables, une durée de traitement de 1 à 3 jours ou de 3 à 5 jours avec une injection toutes les 24 heures est recommandée. Les produits à base de procaine benzylpénicilline autorisés dans le cadre de procédures «purement» nationales en Allemagne imposent pour la plupart une durée de traitement d'au moins 3 jours (injection toutes les 24 heures) sans limite supérieure. Pour plusieurs produits, la poursuite du traitement pendant deux jours après la fin des signes cliniques est recommandée. Cette hétérogénéité est également mise en évidence par les médicaments vétérinaires qui sont autorisés pour une durée maximale de traitement de 3, 4 ou 5 jours, tandis que les autres MV imposent une durée minimale de traitement de 3 ou 4 jours.

Sur la base des données disponibles, une durée de traitement de 1 à 3 jours peut ne plus être appropriée pour traiter efficacement toutes les indications revendiquées. La littérature publiée (par exemple, Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³), qui suggère que la durée minimale de traitement s'élève à 3 jours, mais qu'une durée de traitement plus longue peut s'avérer nécessaire, ajoute à la crainte qu'une durée de traitement inférieure à 3 jours puisse être insuffisante. Cela est également étayé par le fait que la benzylpénicilline est une substance antimicrobienne dépendante du temps, c'est-à-dire que le facteur déterminant de l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD) est % T > CMI [fraction de temps supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI), la période pendant laquelle la concentration dépasse la CMI des bactéries cibles].

En outre, plusieurs publications soulignent qu'une durée de traitement de 5 jours ou plus peut être nécessaire pour la procaine benzylpénicilline, par exemple afin de traiter les infections causées par

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. Juin 1998; 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).

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

Par conséquent, l'Allemagne a estimé qu'il était important que la durée du traitement soit suffisamment longue pour garantir un usage efficace des médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique et pour éviter un risque inutile de développement d'une résistance aux antimicrobiens.

D'autre part, l'Allemagne a également estimé nécessaire de limiter la durée maximale du traitement au minimum requis sur le plan thérapeutique afin d'éviter toute exposition inutile des animaux aux antibiotiques, de réduire le risque d'effets indésirables, d'éviter un risque inutile de développement d'une résistance aux antimicrobiens et d'éviter toute introduction inutile de pénicilline dans l'environnement entraînant un risque évitable d'exposition pour l'environnement ainsi que pour le consommateur.

En conclusion, l'Allemagne a estimé qu'une révision du schéma de traitement (c'est-à-dire la posologie et la durée du traitement chez chaque espèce cible) pour les MV contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions injectables est nécessaire pour garantir un usage sûr et efficace de ces MV et éviter tout risque inutile de développement d'une résistance, aussi bien pour l'environnement que pour le consommateur.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Pour que le CMV puisse évaluer le schéma de traitement, deux autres aspects doivent être pris en considération: l'espacement des doses (qui est lié à la posologie et est hautement pertinent pour un antimicrobien tel que la pénicilline dont l'efficacité dépend du temps passé au-dessus de la CMI) et les agents pathogènes cibles eux-mêmes, pour lesquels le schéma de traitement doit être adéquat.

Un certain nombre de titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont fourni des données précliniques et cliniques exclusives, des données sur la sensibilité des agents pathogènes cibles à la procaine benzylpénicilline, des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, ainsi que de la littérature scientifique publiée à l'appui des schémas de traitement, des indications et de toute incidence sur le développement de la résistance aux antimicrobiens, la sécurité de l'animal cible, l'environnement et le consommateur.

Étant donné que les produits concernés sont autorisés depuis longtemps (depuis les années 1960) ou sont des génériques, les données disponibles étaient peu nombreuses et souvent anciennes. En raison des lacunes dans les données disponibles (études de terrain ainsi qu'études de recherche de dose et de confirmation de dose), le CMV a dû fonder en grande partie son évaluation concernant l'efficacité de la procaine benzylpénicilline sur l'ensemble des données précliniques (en particulier les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques). Quatre mesures ont été prises au cours de l'évaluation:

1. Dans un premier temps, une approche simplifiée a été adoptée pour présélectionner des bactéries et des indications cibles raisonnables. Les concentrations plasmatiques maximales obtenues à partir d'études pharmacocinétiques ont été utilisées comme indicateur pour estimer si les concentrations de pénicilline obtenues étaient selon toute vraisemblance suffisamment élevées pour couvrir les CMI (c'est-à-dire $C_{\max} > CMI$). Par conséquent, il a été proposé de supprimer les

⁴ Ross L., Rentko V. Leptospirosis in: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphie, 13^e édition: pp. 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, Philadelphie, 2^e édition: pp 282-293, 1990.

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphie (États-Unis), 4^e édition: pp. 383-386, 1999.

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphie (États-Unis), 4^e édition: pp. 395-396, 1999.

bactéries cibles non couvertes par $C_{\max} > \text{CMI}$ des indications. Lorsque des valeurs de CMI élevées ou des profils de distribution bimodale suggéraient une résistance acquise pour certaines bactéries, ces agents pathogènes cibles étaient maintenus dans les indications, mais il a été proposé d'inclure une mise en garde connexe dans la rubrique 3.4 (modèle QRD v.9)/4.4 (modèle QRD v.8.2) du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la rubrique correspondante de la notice.

2. Ensuite, afin d'évaluer la posologie et les intervalles de traitement, l'approche adoptée consistait à utiliser un seuil de concentration plasmatique de 0,06 µg/ml indiquant les agents pathogènes cibles les plus sensibles qui devaient être couverts par un pourcentage minimal de 50 % de l'espace des doses (50 % $T > \text{CMI}$). Cette approche a été utilisée pour définir des doses minimales et des intervalles de traitement maximaux qui éliminent les stratégies de traitement susceptibles d'échouer, même pour les bactéries les plus sensibles.
3. Troisièmement, pour déterminer la durée du traitement, l'approche adoptée reposait principalement sur des principes généraux et sur le mode d'action de la procaine benzylpénicilline. Les quelques études cliniques disponibles, la littérature scientifique publiée et les données disponibles issues de la médecine humaine ont également été prises en compte. Une durée de traitement minimale et maximale harmonisée a été proposée en conciliant l'objectif d'assurer un traitement efficace pour la multitude d'indications et le risque de développement d'une résistance et en prenant également en considération les principes d'utilisation prudente.
4. Enfin, sur la base des modifications proposées de la liste des indications, du schéma de traitement et de la durée du traitement, il a été tenu compte d'un temps d'attente approprié pour les espèces productrices d'aliments, de l'incidence potentielle sur la sécurité de l'animal cible et de l'évaluation des risques des produits concernés pour l'environnement. L'incidence potentielle sur le risque de développement d'une résistance a également été pris en considération.

Indications

Les principales sources d'information utilisées pour évaluer l'efficacité de la procaine benzylpénicilline en ce qui concerne les indications de produits approuvées dans le cadre de la présente procédure de saisine consistaient en des données précliniques telles que des données CMI *in vitro* et des concentrations plasmatiques de pénicilline à la suite d'injections de procaine benzylpénicilline, telles que fournies par différents titulaires d'AMM.

Pour plusieurs agents pathogènes cibles, les données de CMI fournies indiquaient une faible sensibilité ou une résistance (microbiologique) potentielle à la benzylpénicilline. Cela se traduit par des valeurs de CMI élevées ou des profils de distribution bimodale suggérant une résistance acquise pouvant entraîner un manque d'efficacité clinique lors du traitement par la benzylpénicilline. Cela s'applique à *Fusobacterium necrophorum* provoquant la métrite, *Mannheimia haemolytica* (à l'exception des isolats d'origine finlandaise), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* chez les bovins; *Staphylococcus* spp. provoquant le syndrome MMA/SDPP, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. et *S. suis* chez les porcins; *Staphylococcus aureus*, *staphylococci* à coagulase négative ainsi qu'*Enterococcus* spp. chez les chiens; et *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus felis* chez les chats. D'autres agents pathogènes cibles présentant des valeurs de CMI élevées ont été identifiés par des études de cas. Ainsi, des sous-populations résistantes sont suspectées pour *Actinobacillus lignieresii* et *Trueperella pyogenes* chez les bovins. Le CMV a recommandé que les agents pathogènes cibles présentant des valeurs de CMI élevées ou des profils de distribution bimodale suggérant une résistance acquise soient maintenus dans les indications, mais l'ajout d'une mise en garde consultative dans la rubrique 3.4 du RCP (modèle QRD v9.0)/4.4 (modèle QRD v8.2) a été proposée.

L'ordre des Enterobacterales, en particulier *Salmonella* spp., *Escherichia coli* et *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, la plupart des *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. et *Pseudomonas* spp., en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que *Staphylococcus* spp. productrice de bêta-lactamases sont intrinsèquement résistants à la benzylpénicilline. Le CMV a donc recommandé de supprimer ces

agents pathogènes de toutes les indications et les informations correspondantes ont été incluses dans la rubrique «Propriétés pharmacodynamiques» [rubrique 4.2 du RCP (modèle QRD v9.0)/5.1 (modèle QRD v8.2)].

Pour *B. bronchiseptica*, le groupe *Staphylococcus intermedius*, et en particulier *S. intermedius* et *S. pseudintermedius*, des profils de distribution monomodale présentant des valeurs de CMI très élevées ont été rapportés. Étant donné que cela suggère une résistance de l'ensemble de la population, il est très probable que ces agents pathogènes cibles ne puissent pas être traités efficacement par la benzylpénicilline, de sorte que le CMV a recommandé de les supprimer également des indications.

En raison de la faible capacité de la pénicilline à pénétrer dans l'espace intracellulaire, on ne s'attend pas à ce qu'elle soit présente dans les cellules de mammifères à des concentrations pertinentes pour pouvoir traiter les infections causées par *Rickettsia* spp., qui sont des bactéries Gram négatives strictement intracellulaires. Par conséquent, le CMV a recommandé que *Rickettsia* spp. soit également supprimée des indications.

En ce qui concerne les bactéries non strictement intracellulaires ainsi que les infections du système nerveux central, le CMV a recommandé l'ajout d'une mise en garde dans la rubrique 3.4/4.4 du RCP: «Après absorption, la benzylpénicilline pénètre mal dans les membranes biologiques (par exemple, la barrière hémato-encéphalique), car elle est ionisée et faiblement liposoluble. L'utilisation de ce produit pour le traitement de la méningite ou des infections du SNC dues, par exemple, à *Streptococcus suis* ou à *Listeria monocytogenes* peut ne pas être efficace. En outre, la benzylpénicilline pénètre mal dans les cellules de mammifères. Par conséquent, ce produit peut avoir un effet limité dans le traitement des agents pathogènes intracellulaires tels que *Listeria monocytogenes*.»

Enfin, le CMV a recommandé la révision de toutes les indications conformément à la nomenclature actuelle des bactéries, ainsi que la suppression des indications «gourme» et «retenu après la naissance» pour toutes les espèces cibles à l'exception des équidés, étant donné qu'elles concernent uniquement les équidés. En outre, les indications «retenu après la naissance» chez les équidés devraient être remplacés par «prévention de la métrite infectieuse aiguë causée par la rétention des membranes fœtales» afin de refléter la terminologie actuelle.

Posologie et intervalle de traitement

Il existe une variété de posologies ou d'éventails de doses approuvés en ce qui concerne la procaine benzylpénicilline chez différentes espèces animales cibles. Les doses varient d'un minimum d'environ 5 mg/kg de poids corporel chez les bovins et les équidés, 6 mg/kg de poids corporel chez les porcins, 7 mg/kg de poids corporel chez les ovins, les chiens et les chats et 10 mg/kg de poids corporel chez les caprins, respectivement, à un maximum d'environ 60 mg/kg de poids corporel chez toutes les espèces animales cibles.

Si la majorité des produits concernés par la présente saisine sont autorisés pour des intervalles de traitement de 24 heures, quatre MV sont autorisés pour un intervalle de traitement de 24 ou 48 heures. Ces produits sont ci-après dénommés «à action rapide». En outre, il existe quelques produits à base de procaine benzylpénicilline à action prolongée autorisés pour les bovins et les porcins pour lesquels le traitement est renouvelé après 72 heures si les animaux ne sont pas guéris à ce moment-là. Ces médicaments vétérinaires ont été inclus dans l'évaluation et, dans la mesure du possible, des conclusions ont été tirées sur la posologie. Toutefois, sauf indication contraire explicite, les calculs et les explications font référence aux produits sans action prolongée.

Dans l'ensemble, les données cliniques concernant l'efficacité étaient limitées et aucun des titulaires des autorisations de mise sur le marché n'a fourni de données d'étude exclusives concernant la justification de la dose. Néanmoins, plusieurs titulaires des autorisations de mise sur le marché ont discuté de manière critique des schémas de traitement approuvés du point de vue de leurs réponses et

quelques-uns ont fourni des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques pour les espèces animales cibles pour lesquelles des données en quantité suffisantes étaient disponibles, à savoir les bovins et les porcins.

Pour la benzylpénicilline en tant qu'antibiotique dépendant du temps, $T > \text{CMI}$ est le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité clinique. En fonction des bactéries cibles et conformément à la littérature publiée (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnige, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹), les concentrations plasmatiques doivent être supérieures à la CMI pour 50 à 70 % de l'espacement des doses.

Il convient toutefois de noter que l'utilisation de $T > \text{CMI}$ pour 50 à 70 % de l'espacement des doses comme seul critère n'est pas appropriée pour garantir l'efficacité des doses et des espacements actuels par rapport aux indications approuvées et aux agents pathogènes cibles. D'une part, il existe des lacunes dans la méthodologie elle-même (par exemple, concentrations manquantes dans les tissus cibles, effet de cloisonnement) et des problèmes dans la qualité des données disponibles (par exemple, méthodes d'analyse obsolètes, facteurs de conversion manquants). D'autre part, au moins une partie des points d'information nécessaires pour plusieurs doses et espèces animales cibles sont manquants, de même que les valeurs de CMI pour plusieurs agents pathogènes cibles inclus dans la liste des indications.

Pour des raisons similaires, il n'a pas non plus été possible d'adapter l'approche de modélisation présentée par l'un des titulaires d'AMM.

En résumé, étant donné qu'il était impossible de déterminer un éventail de doses, le CMV a seulement pu définir des doses minimales et des intervalles de traitement maximaux qui élimineraient les stratégies de traitement dont l'échec était probable, même pour les bactéries les plus sensibles, afin de réduire le risque d'échec du traitement en raison de doses insuffisantes. Par conséquent, l'approche appliquée a utilisé un seuil de concentration plasmatique de 0,06 µg/ml caractéristique des agents pathogènes cibles les plus sensibles. Cette valeur a été proposée par différents titulaires d'autorisations de mise sur le marché et étayée en référence aux données et à la littérature, et a été jugée acceptable par le CMV. Il doit être couvert par un pourcentage minimal de 50 % de l'espacement des doses (50 % $T > \text{CMI}$). Bien que ces doses minimales et intervalles de traitement maximaux soient définis sur la base de considérations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, ils ont été recoupés aux fins de cette évaluation avec toutes les données cliniques disponibles, afin de confirmer qu'aucune d'entre elles ne s'est révélée efficace pour une dose inférieure à la dose minimale proposée chez n'importe laquelle des espèces cibles ou pour un intervalle de traitement plus long que ceux proposés.

Sur la base des données pharmacocinétiques relatives aux différentes posologies et aux différents intervalles de traitement cités ci-dessus, les doses minimales et les intervalles de traitement maximaux suivants ont été recommandés par le comité pour les produits à base de procaine benzylpénicilline à action rapide pour les différentes espèces animales cibles:

Espèce animale cible	Dose minimale	Espacement des doses maximal
Bovins, ovins, caprins, porcins	10 mg/kg	24 h
Équidés	12 mg/kg	24 h

⁸ Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci.* octobre 2002; 73(2):105-14.

⁹ Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis.* juillet 1998; 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.* septembre 2016; 38(9):1930-47.

¹¹ Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 4 février 2021; 10(2):165.

Espèce animale cible	Dose minimale	Espacement des doses maximal
	20 mg/kg	48 h
Chiens, chats	20 mg/kg	24 h

Le comité a également recommandé que, pour les MV autorisés pour un intervalle de traitement de 24 heures et de 48 heures, l'option consistant à étendre l'intervalle de traitement à 48 heures soit écartée pour les espèces cibles autres que les équidés. Les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques soumises ainsi que les données cliniques suggéraient qu'un espacement des doses de 24 heures et de 48 heures devrait être efficace pour le traitement des équidés, à condition qu'une dose minimale de 20 mg/kg de poids corporel soit administrée aux animaux traités toutes les 48 heures.

Enfin, en ce qui concerne les formulations à action prolongée, sur la base des études d'efficacité et des études pharmacocinétiques disponibles, rien ne permet de supposer qu'un espacement des doses de 72 heures associé à une dose de 20 mg/kg de poids corporel serait insuffisant chez les bovins et les porcins. Par conséquent, leurs schémas de traitement restent inchangés.

Durée du traitement

Les durées de traitement autorisées pour les produits à base de procaine benzylpénicilline concernés par la présente procédure de saisine étaient comprises entre un jour et une limite supérieure indéterminée. En outre, dans plusieurs RCP, la durée de traitement indiquée semblait peu probante et il existait également des MV pour lesquels elle n'était pas explicitement spécifiée.

Aucune donnée préclinique n'a été présentée et des données cliniques très limitées ont été fournies pour étayer toute durée du traitement par la procaine benzylpénicilline.

Il est supposé que la durée de traitement nécessaire d'une maladie à l'aide d'une substance active donnée ne diffère pas sensiblement entre les produits ayant la même voie d'administration. Par conséquent, dans la mesure où les indications des produits concernés par la présente procédure de saisine sont souvent similaires, il est jugé raisonnable d'harmoniser la durée du traitement pour tous les produits. Compte tenu de la longue liste de maladies et d'agents pathogènes cibles pour lesquels la procaine benzylpénicilline est autorisée, mais aussi des indications générales et très peu spécifiques, le CMV a jugé nécessaire de préciser une plage de traitement. Cette plage permet au vétérinaire responsable d'adapter la durée du traitement en fonction des besoins cliniques et de la guérison individuelle d'un cas spécifique. Elle garantit en outre que le large spectre d'agents pathogènes pour lesquels la procaine benzylpénicilline est autorisée pourra être traité de manière adéquate, y compris les agents pathogènes hautement sensibles et les infections bénignes nécessitant potentiellement une durée de traitement plus courte, ainsi que les infections moins sensibles et plus graves ou chroniques nécessitant potentiellement un traitement plus long.

Lors de l'examen des limites inférieures et supérieures adéquates de la plage de traitement, le CMV a tenu compte des principes généraux suivants. Étant donné que la benzylpénicilline est un antibiotique dépendant du temps [c'est-à-dire que l'activité antibactérienne est corrélée à la période de temps pendant laquelle la concentration d'antibiotiques «libres» (non liés) est maintenue au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($f T > CMI$) de l'agent pathogène] avec un mode d'action lent, des durées de traitement insuffisantes peuvent entraîner un échec du traitement. Cela peut *in fine* accroître le risque de développement de la résistance aux antimicrobiens en raison, premièrement, de la pression de sélection exercée sur la ou les populations bactériennes survivantes qui ont été exposées à la pénicilline et, deuxièmement, de la probabilité accrue d'un nouveau traitement par des

antimicrobiens. D'autre part, une durée de traitement inutilement prolongée peut accroître le risque d'événements indésirables, entraîner une augmentation de la pénétration d'antimicrobiens dans l'environnement et accentuer le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens. En outre, afin de garantir la sécurité des consommateurs, une limite supérieure de la durée du traitement est nécessaire.

Sur la base de considérations relatives au mode d'action de la procaine benzylpénicilline et des données disponibles, le CMV a proposé une limite inférieure de 3 jours, étant donné qu'il n'existe aucune preuve clinique de l'efficacité d'un traitement plus court par benzylpénicilline pour une quelconque indication. En outre, un traitement d'au moins 3 jours est conforme aux 72 heures suggérées par certains titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

Outre cette limite inférieure de 3 jours, le CMV a estimé qu'une limitation à une durée de traitement maximale de 7 jours représente le meilleur compromis entre la nécessité de traiter les infections bénignes, les infections aiguës et les infections plus modérées à sévères jusqu'à une résolution complète, et de tenir compte de la diminution de l'efficacité dans les infections chroniques.

Il est important de souligner que, bien qu'une limite supérieure de 7 jours soit proposée, il appartient au vétérinaire responsable (en vertu d'un jugement clinique) de mettre fin à un traitement de manière anticipée (par exemple, après 3 ou 5 jours) si l'état clinique de l'animal le permet. Afin de répondre aux préoccupations quant à une utilisation des produits pendant 7 jours sans distinction sur le terrain, il convient d'orienter le vétérinaire responsable quant à la durée de traitement appropriée. Par conséquent, le CMV a recommandé d'ajouter un avis dans la rubrique 3.9 du RCP (modèle QRD v9.0)/4.9 (modèle QRD v8.2).

En ce qui concerne les quelques produits à base de procaine benzylpénicilline à action prolongée concernés par la présente saisine, une durée de traitement de 1 à 2 applications avec un intervalle de traitement de 72 heures a été proposée par le CMV. Cette durée de traitement correspond aux 3 à 7 jours proposés pour les produits à base de procaine benzylpénicilline à action rapide, étant donné que les formulations à action prolongée atteignent en moyenne des concentrations plasmatiques suffisantes pendant environ 72 heures.

Incidence sur les temps d'attente

La durée du traitement peut avoir une incidence sur le temps d'attente. Par conséquent, pour les produits pour lesquels une durée maximale de traitement supérieure est recommandée, il a été jugé nécessaire de réexaminer les conséquences possibles sur le temps d'attente. Pour les produits pour lesquels aucun ajustement de la durée de traitement n'est jugé nécessaire, il n'a donc pas été jugé nécessaire de réexaminer les temps d'attente, qui restent tels qu'autorisés.

Les études de déplétion des résidus disponibles sont hétérogènes du point de vue de leur qualité générale, des doses appliquées (6 à 30 mg de procaine benzylpénicilline/kg de poids corporel), des durées de traitement (1 à 5 jours consécutifs à des intervalles de 24 heures et deux fois à un intervalle de 72 heures dans le cas d'un produit à action prolongée), des plans d'étude et des méthodes d'essai analytiques utilisées. En outre, les conclusions relatives à l'établissement des temps d'attente tirées de ces données varient pour des produits identiques qui sont autorisés dans différents États membres, par exemple en raison de l'ajout de différentes plages de sécurité. Bien que les temps d'attente actuellement autorisés aient été établis sur la base de données susceptibles de ne pas répondre aux exigences réglementaires actuelles, ces temps d'attente ne sont pas remis en cause étant donné qu'aucune indication d'un risque pour le consommateur n'a été identifiée au cours des nombreuses années durant lesquelles ces produits se sont trouvés sur le marché.

Pour les produits dont la dose a été ajustée, en l'absence d'un ensemble de données standard permettant d'établir des temps d'attente sûrs pour chaque produit faisant l'objet de la présente

procédure de saisine, le CMV a dû envisager d'autres approches en vue de garantir la sécurité des consommateurs.

L'extrapolation des temps d'attente entre différents produits ne peut être envisagée que si les différences de formulation, mais aussi la taille des particules et les différences potentielles de cristallisation, sont comparées et soigneusement examinées, ce qui n'a pas été possible dans le cadre de la présente procédure de saisine.

Des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et des modèles pharmacocinétiques à base physiologique ont été pris en compte, mais le CMV n'a pas considéré que les approches de modélisation disponibles convenaient à l'établissement de nouveaux temps d'attente pour cette procédure de saisine.

Étant donné qu'aucune des approches décrites ci-dessus n'a été jugée appropriée pour établir des temps d'attente actualisés, le CMV a fondé sa décision sur les principes pharmacocinétiques et les connaissances relatives aux propriétés de la substance procaine benzylpénicilline, étayées par l'ensemble des données disponibles.

En résumé, les éléments de preuve disponibles n'indiquent pas une accumulation systémique de procaine benzylpénicilline après des injections répétées. Néanmoins, en raison des limites des données et de l'incertitude qui en résulte, le CMV a estimé qu'il était prudent d'ajouter une plage de sécurité aux temps d'attente actuellement autorisés afin de garantir la sécurité des consommateurs. Par conséquent, il convient d'ajouter une plage de sécurité de 2 jours aux temps d'attente approuvés des produits dont la durée maximale de traitement sera portée de 3 ou 5 jours à 7 jours. À cet égard, il convient de souligner que les temps d'attente approuvés ont été considérés comme sûrs pour leur posologie autorisée. Cela est également étayé par le fait qu'aucun signal n'a été rapporté aux États membres de l'UE concernant des infractions majeures à la réglementation en matière de résidus de pénicilline dans les denrées alimentaires à la suite de l'utilisation de procaine benzylpénicilline contenant des MV telle qu'autorisée. Par conséquent, la plage de sécurité constitue une mesure de précaution supplémentaire.

En ce qui concerne le lait, le CMV a conclu que les données disponibles jusqu'à 5 jours de traitement démontraient que les concentrations de pénicilline «à l'état stationnaire» dans le lait surviennent après le deuxième jour. Par conséquent, aucune augmentation des concentrations de résidus de pénicilline dans le lait ne serait attendue pour une durée de traitement allant jusqu'à 7 jours à la même dose et il n'est pas nécessaire de modifier les temps d'attente pour le lait afin de garantir la sécurité des consommateurs.

Incidence sur la sécurité environnementale

Le CMV a mis à jour le calcul de la concentration prévue dans le sol afin de refléter la période de traitement de 7 jours proposée pour les bovins, les porcins et les ovins (piétin) en utilisant les valeurs par défaut et les calculs des lignes directrices du CMV relatives à l'évaluation des incidences sur l'environnement des médicaments vétérinaires à l'appui des lignes directrices n^{os} GL6 et GL38 de la Conférence internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage vétérinaire (VICH) (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rév.1- Corr.1).

À la plupart des doses autorisées, la concentration prévue dans l'environnement pour le sol (PEC_{sol}) pour les bovins et les porcins et pour traiter le piétin chez les ovins dépasse la limite d'action de 100 µg/kg. Il s'agit de la concentration à laquelle les lignes directrices de la VICH considèrent qu'il existe un risque potentiel pour l'environnement entraînant une évaluation expérimentale des risques pour l'environnement de phase II. Étant donné qu'aucune évaluation de phase II n'est disponible, il n'a pas été possible de tirer de conclusion quant à l'éventuel risque présenté par la procaine benzylpénicilline pour l'environnement lorsqu'elle est utilisée chez les bovins et les porcins et pour

traiter le piétin chez les ovins. Toutefois, certains produits relevant du champ d'application de la présente saisine sont déjà autorisés pour une durée de traitement de 7 jours ou plus. Ainsi, l'allongement de la durée de traitement à 7 jours pour les autres produits ne ferait qu'entraîner les mêmes risques potentiels pour l'environnement que ceux existant actuellement à la suite d'une utilisation chez les bovins, les porcins ou les ovins (piétin uniquement) résultant de l'utilisation des produits déjà autorisés avec une durée de traitement de 7 jours.

Le CMV a noté que les produits existants avec une durée de traitement de 7 jours et plus ont été initialement autorisés avant la mise en œuvre d'une nécessaire évaluation des risques pour l'environnement conformément aux lignes directrices de la VICH et qu'il est peu probable que le risque potentiel pour l'environnement après l'utilisation de ces produits ait été évalué. Toutefois, l'évaluation du risque environnemental des produits autorisés ne relevait pas du champ d'application de la présente procédure de saisine et aucun élément de preuve concret d'un risque environnemental découlant des produits n'a été identifié pour les produits existants qui étaient déjà autorisés pour une durée de traitement de 7 jours.

De même, pour les équidés, les caprins et la plupart des indications concernant les ovins, aucune autre évaluation des risques n'est nécessaire, quelle que soit la durée du traitement, en raison du postulat selon lequel seuls des animaux individuels sont traités, l'exposition de l'environnement étant donc limitée.

Pour les chats et les chiens, une évaluation des risques pour l'environnement n'est pas non plus considérée nécessaire.

Incidence sur la sécurité de l'animal cible

Un ensemble de données de taille comparable sur la sécurité de l'animal cible et la tolérance locale a été soumis par les titulaires des autorisations de mise sur le marché. Il comprenait des études sur la sécurité de l'animal cible et des études combinées portant sur la pharmacocinétique et/ou les résidus et la tolérance locale pour toutes les espèces animales cibles à l'exception des caprins.

En plus de fournir des données relevant de la propriété exclusive, la plupart des titulaires des autorisations de mise sur le marché se sont également référés à la littérature publiée et ont fourni un résumé complet répondant aux préoccupations potentielles en matière de sécurité de l'animal cible. En résumé, malgré le manque d'études de toxicité pour la reproduction, il est clairement documenté que la procaine benzylpénicilline n'est ni embryotoxique, ni mutagène, ni cancérigène. En outre, selon la littérature publiée, hormis les réactions locales au site d'injection, toute autre réaction indésirable est très rare. Les quelques effets connus relèvent principalement du complexe d'hypersensibilité, comprenant tout type de réaction allergique telle que la détresse respiratoire, l'œdème ou l'urticaire.

Globalement, sur la base des études fournies, le CMV a conclu que les effets indésirables systémiques sont très rares et que la procaine benzylpénicilline présente une large marge de sécurité. Des réactions au site d'injection sont survenues chez différentes espèces animales cibles mais ont été pour la plupart bénignes et transitoires.

En ce qui concerne l'incidence des modifications proposées sur la sécurité de l'animal cible, on peut conclure ce qui suit:

Aucune modification proposée ni aucune suppression d'indications ou d'agents pathogènes cibles ne concernerait la sécurité de l'animal cible.

La mise en œuvre d'une dose minimale de 10, 12 ou 20 mg/kg de poids corporel chez les différentes espèces animales cibles ne poserait aucun problème de sécurité pour l'animal cible.

Les études disponibles sur la sécurité de l'animal cible couvraient des injections uniques allant jusqu'à 40 mg/kg et des administrations répétées de 30 mg/kg chez les bovins, des administrations répétées de 30 mg/kg de poids corporel pendant 5 jours chez les ovins et de 60 mg/kg pendant 5 jours chez les porcins, les chiens et les chats, sans aucun effet indésirable ou sans effet indésirable majeur. Pour les équidés, les études sur la sécurité de l'animal cible ont couvert des administrations répétées jusqu'à 60 mg/kg sur 5 jours, seuls des effets indésirables bénins et transitoires ayant été rapportés pour cette dose.

Des intervalles de traitement de 24 heures pour les MV à action rapide chez toutes les espèces animales cibles ainsi que de 72 heures pour les formulations de procaine benzylpénicilline à action prolongée chez les bovins et les porcins ont été couverts par les données disponibles sur la sécurité de l'animal cible.

Il n'a pas été considéré que la mise en œuvre d'une durée de traitement de 3 à 7 jours présentait un quelconque problème de sécurité chez l'animal cible. D'une part, il est très peu probable qu'une administration de MV pendant 7 jours puisse provoquer des effets indésirables graves, étant donné qu'aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les études avec une dose multipliée par 2 sur 5 jours. D'autre part, certains des MV contenant de la procaine benzylpénicilline sont autorisés pour une durée de traitement de 7 jours et plus depuis de nombreuses décennies, sans que des risques disproportionnés notables n'aient été révélés par les rapports de pharmacovigilance.

Ni la durée du traitement, ni la posologie ne semblent affecter la sécurité du site d'injection, étant donné que ces réactions locales peuvent se produire dès la première injection et ne sont pas liées à la dose administrée. Cela a été démontré dans deux études portant sur des bovins dont le volume d'injection par site d'injection était limité à 20 ml et où des réactions locales sont survenues chez des animaux traités avec 20 mg/kg qui ont principalement reçu 1 ou 2 injections, ainsi que chez des animaux traités avec 40 mg/kg qui ont principalement reçu 3 ou 4 injections.

Cependant, pour tenir compte des effets toxiques systémiques chez les jeunes porcelets, qui sont transitoires mais peuvent être considérés comme potentiellement létaux, en particulier à des doses plus élevées, le CMV a recommandé qu'une mise en garde connexe soit incluse dans la rubrique 3.6 du RCP (modèle QRD v9.0)/4.6 (modèle QRD v8.2) et dans la rubrique correspondante de la notice.

Incidence sur le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens

L'élaboration de mises en garde concernant la situation en matière de sensibilité des agents pathogènes cibles dans les informations sur le produit et la suppression des agents pathogènes cibles résistants à la suite des recommandations formulées ci-dessus auront une incidence positive sur le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens. Le fait d'attirer l'attention, dans les informations sur le produit, sur des agents pathogènes spécifiques présentant une situation de sensibilité déjà précaire et pour lesquels l'utilisation de procaine benzylpénicilline pourrait entraîner un manque d'efficacité clinique, aidera les vétérinaires à prendre des décisions thérapeutiques conformément à une utilisation prudente.

La mise en œuvre d'une limite de dose inférieure suivant l'approche décrite en détail dans le chapitre sur la posologie et l'intervalle de traitement contribue à réduire le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens. L'élimination de doses inférieures aux seuils individuels pour lesquelles il n'existe pas d'efficacité démontrée, y compris pour les agents pathogènes cibles les plus sensibles chez les différentes espèces cibles, représenterait une amélioration significative sur le plan du risque de résistance aux antimicrobiens.

De plus, la suppression des intervalles de traitement de 48 heures pour les espèces cibles autres que les équidés constitue une amélioration supplémentaire pour réduire le risque de résistance aux antimicrobiens. En garantissant des espacements adéquats entre les doses, il est plus probable que

des concentrations tissulaires pertinentes supérieures à la CMI seront atteintes pendant une durée suffisamment longue.

On considère que le risque de développement d'une résistance est réduit par la mise en œuvre d'une durée de traitement de 3 à 7 jours. Premièrement, le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens à la suite d'un échec thérapeutique en raison d'une durée de traitement insuffisante serait réduit le plus possible. En outre, les traitements prolongés de plus de 7 jours, qui augmentent la pénétration d'antimicrobiens dans l'environnement et, par exemple, dans les eaux usées, favorisant le développement de la résistance, seraient évités. En outre, le traitement prolongé requis en raison de la sensibilité réduite des agents pathogènes traités favorise le développement d'une résistance aux antimicrobiens, de sorte que la durée du traitement devrait toujours être limitée au minimum nécessaire.

Rapport bénéfice/risque

Bénéfice thérapeutique direct

La benzylpénicilline est un antibiotique de première intention à spectre étroit appartenant à la catégorie D de l'AMEG. Elle est surtout active contre les bactéries Gram positives et a une activité limitée contre les bactéries Gram négatives. Les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline dans le cadre de la présente saisine sont utilisés depuis des décennies chez les bovins, les équidés, les ovins, les caprins, les porcins, les chiens et les chats pour traiter efficacement un large éventail d'infections causées par des bactéries sensibles à la benzylpénicilline et affectant différents systèmes organiques.

Bénéfices supplémentaires

Les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline sont bien tolérés et ne provoquent essentiellement que des réactions locales bénignes au site d'injection mais aucun événement indésirable systémique grave chez les animaux cibles.

La résistance antimicrobienne à la benzylpénicilline est bien décrite. Toutefois, plusieurs agents pathogènes cibles, en particulier les bactéries Gram-positives, restent sensibles à la benzylpénicilline.

Évaluation du risque

La qualité et la sécurité des utilisateurs ne relevaient pas du champ d'application de la présente procédure de saisine et n'ont donc pas fait l'objet d'une évaluation spécifique.

Pour certains produits concernés par la présente procédure de saisine, un risque a été identifié, indiquant un schéma de traitement inapproprié, c'est-à-dire des doses trop faibles, des durées de traitement trop courtes et trop longues, et des intervalles de traitement trop longs relativement à leurs indications.

Le risque d'un schéma de traitement inapproprié est lié à un risque accru de développement d'une résistance aux antimicrobiens. En ce qui concerne ce dernier aspect, certains agents pathogènes cibles ont été identifiés comme présentant une résistance acquise, une faible sensibilité, voire une résistance intrinsèque.

En outre, des indications qui ne correspondent pas aux connaissances scientifiques actuelles ont été identifiées.

Hormis les effets toxiques systémiques chez les jeunes porcelets, aucun autre risque n'a été identifié en ce qui concerne la santé de l'animal cible.

Un risque potentiel pour la sécurité des consommateurs en ce qui concerne les temps d'attente a été identifié pour les produits pour lesquels la durée du traitement est prolongée jusqu'à 7 jours.

Pour les produits utilisés chez les chats, les chiens, les équidés, les caprins et la plupart des indications pour les ovins, l'exposition de l'environnement est faible et, par conséquent, aucun risque pour l'environnement n'est attendu. En raison d'une exposition plus élevée, un risque potentiel pour l'environnement pourrait théoriquement exister pour les produits utilisés chez les bovins et les porcins et pour traiter le piétin chez les ovins.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Les risques liés à l'efficacité et au développement de la résistance aux antimicrobiens seront atténués en ajustant la limite de dose minimale à 10 mg/kg de poids corporel chez les bovins, les ovins, les caprins et les porcins, à 12 mg/kg de poids corporel chez les équidés, à 20 mg/kg de poids corporel chez les chiens et les chats, et en supprimant les espacements entre les doses de 48 heures chez toutes les espèces animales cibles à l'exception des équidés, et chez les équidés si les doses sont inférieures à 20 mg/kg de poids corporel, ainsi qu'en harmonisant la durée du traitement de 3 à 7 jours pour tous les produits.

La suppression de certaines indications et de plusieurs agents pathogènes cibles, ainsi que l'ajout de mises en garde dans les informations sur le produit pour indiquer une résistance ou une diminution de la sensibilité dans certains agents pathogènes cibles, constituent des mesures de gestion des risques supplémentaires.

Les indications et les agents pathogènes cibles qui ne sont pas conformes aux connaissances scientifiques actuelles ou à la nomenclature actuelle doivent être respectivement reformulés ou supprimés.

Le risque lié à la sécurité chez les jeunes porcelets sera atténué par l'ajout d'une mise en garde dans les informations sur le produit.

Le risque pour le consommateur lorsque la durée maximale du traitement est fixée de manière harmonisée à 7 jours sera géré en ajoutant un second temps d'attente pour les tissus comestibles. Le premier temps d'attente représente le temps d'attente déjà établi pour la durée du traitement initialement approuvée, tandis que le second s'applique au prolongement de la durée du traitement de 3 ou 5 jours à 7 jours et se caractérise par une plage de sécurité supplémentaire de 2 jours. En outre, le CMV a décidé que les temps d'attente pour le lait ne devaient pas être modifiés afin de garantir la sécurité des consommateurs.

Étant donné que le risque pour l'environnement n'a pas été évalué dans le cadre de la présente saisine parce que certains produits existent déjà sur le marché avec une durée de traitement de 7 jours ou plus sans risque avéré pour la sécurité, aucune mesure supplémentaire d'atténuation des risques ne sera prévue pour protéger l'environnement. Toutes les mesures d'atténuation des risques en rapport avec les produits existants seront maintenues.

Évaluation du rapport global bénéfice/risque

Les produits injectables à base de procaine benzylpénicilline sont considérés comme des médicaments efficaces contre divers complexes pathologiques causés par des bactéries sensibles chez les espèces cibles bovins, ovins, caprins, équidés, porcins, chiens et chats. La benzylpénicilline est un antibiotique appartenant à la catégorie D de l'AMEG qui doit être utilisé, dans la mesure du possible, comme traitement de première intention.

Comme pour tout autre antibiotique, la benzylpénicilline doit être utilisée avec prudence et seulement en cas de nécessité médicale. En outre, toute utilisation inutile, toute période de traitement excessivement longue et tout sous-dosage doivent être évités, tel qu'indiqué par l'AMEG.

L'évaluation de la posologie, de l'espacement des doses et de la durée du traitement a révélé pour certains produits concernés par la présente saisine des doses trop faibles, des durées de traitement trop courtes et trop longues, et des intervalles de traitement trop longs. Par conséquent, le schéma de traitement de ces produits doit être ajusté afin de garantir une utilisation efficace pour les indications proposées tout en réduisant le plus possible le risque de développement d'une résistance aux antimicrobiens. En outre, les indications relatives aux médicaments vétérinaires doivent être révisées, notamment en ce qui concerne la situation actuelle en matière de sensibilité des agents pathogènes cibles.

La durée du traitement a fait l'objet d'une évaluation plus approfondie en ce qui concerne les risques pour la sécurité de l'animal cible, l'environnement et la sécurité des consommateurs en rapport avec les temps d'attente. Le rapport bénéfice/risque reste inchangé en ce qui concerne la sécurité de l'animal cible et l'environnement. S'agissant des temps d'attente, les temps d'attente supplémentaires proposés pour les tissus comestibles, ainsi que le maintien des temps d'attente actuellement autorisés pour le lait, ont été pris en compte afin de garantir la sécurité des consommateurs.

Conclusion sur le rapport bénéfice-risque

Compte tenu des motifs de la saisine et des données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, le CMV a conclu que, pour les produits concernés, le rapport bénéfice/risque global demeure favorable, sous réserve des modifications recommandées indiquées dans les informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification des informations sur le produit (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice)

Considérant ce qui suit:

- Le CMV a examiné la procédure de saisine visée à l'article 82 du règlement (UE) 2019/6 pour les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions injectables pour les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée.
- Le CMV a examiné les données disponibles à l'appui des indications, de la posologie (y compris l'espacement des doses), de la durée du traitement, de la déplétion des résidus, du risque environnemental, de la sécurité de l'animal cible et du risque de résistance aux antimicrobiens pour la santé publique.
- Le CMV a noté que les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline sont autorisés depuis des décennies, dans des cadres réglementaires et scientifiques établis.
- Le CMV a estimé que la procaine benzylpénicilline est un agent antimicrobien à spectre d'efficacité étroit et à large marge de sécurité qui est encore généralement efficace contre un certain nombre de maladies courantes chez les animaux producteurs de denrées alimentaires. Le CMV a estimé qu'il était important de fournir aux vétérinaires praticiens les outils nécessaires pour utiliser correctement la procaine benzylpénicilline en tant qu'antimicrobien de première intention, conformément aux recommandations, aux lignes directrices et aux politiques nationales de l'AMEG.
- Au vu des considérations qui précèdent et sur la base des données disponibles, le CMV a conclu que les indications et les schémas de traitement (débit de dose et durée de traitement) des médicaments vétérinaires en question doivent être révisés.

- En ce qui concerne les produits dont le schéma de traitement a été modifié, le CMV a conclu que les temps d'attente pour la viande et les abats provenant d'animaux traités devraient également être révisés en ajoutant une plage de sécurité de 2 jours afin de garantir la sécurité des consommateurs. Le CMV a estimé que les temps d'attente pour le lait apportent déjà une garantie suffisante pour la sécurité des consommateurs et qu'il n'est pas nécessaire de les modifier.
- Le CMV a jugé utile d'inclure dans les informations sur le produit des informations supplémentaires concernant le mode d'action de la procaine benzylpénicilline et la sensibilité actuelle des agents pathogènes cibles afin de favoriser une utilisation efficace des produits en question pour des indications spécifiques.

Avis du CMV

En conséquence, le CMV a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions injectables pour les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit telles que décrites à l'annexe III.

Par conséquent, le CMV a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la procaine benzylpénicilline en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions injectables.

Annexe III

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Remarque:

Les modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit résultent de la procédure de saisine.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Les informations existantes sur le produit seront modifiées (insertion, remplacement ou suppression d'un texte, s'il y a lieu) afin de prendre en compte le libellé convenu, fourni ci-après, pour les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée uniquement.

A. Résumé des caractéristiques du produit

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible (modèle QRD v9.0) / 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles (modèle QRD v8.2)

Supprimer, le cas échéant, les agents pathogènes suivants:

Toutes les espèces appartenant à l'ordre des Enterobacterales, en particulier *Salmonella* spp., *Escherichia coli* et *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particulier *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espèces appartenant au groupe *Staphylococcus intermedius*, en particulier *S. intermedius* et *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. productrice de bêta-lactamases

Supprimer, le cas échéant:

- Toute indication concernant la salmonellose.
- «Gourme» pour toutes les espèces animales cibles, à l'exception des équidés.
- «Retenu après la naissance» chez toutes les espèces animales cibles, à l'exception des équidés.

Remplacer, le cas échéant:

- «*Staphylococcus aureus* (résistant à la pénicilline G)» par «*Staphylococcus aureus*».
- «Retenu après la naissance» par «Prévention de la métrite infectieuse aiguë causée par la rétention des membranes fœtales» chez les équidés.

Réviser, le cas échéant, la nomenclature suivante:

«*Glaesserella parasuis*» au lieu de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» au lieu de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» au lieu de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

3.4 Mises en garde particulières (modèle QRD v9.0) / 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible (modèle QRD v8.2)

Ajouter l'avis suivant à tous les médicaments vétérinaires:

Après absorption, la benzylpénicilline pénètre mal dans les membranes biologiques (par exemple, la barrière hémato-encéphalique), car elle est ionisée et faiblement liposoluble. L'utilisation de ce produit pour le traitement de la méningite ou des infections du SNC dues, par exemple, à *Streptococcus suis* ou à *Listeria monocytogenes* peut ne pas être efficace. En outre, la benzylpénicilline pénètre mal dans les cellules de mammifères et, par conséquent, ce produit peut avoir un effet limité dans le traitement des agents pathogènes intracellulaires, par exemple *Listeria monocytogenes*.

Ajouter la formulation suivante, le cas échéant, en tenant compte des agents pathogènes cibles autorisés chez les espèces cibles dans le cadre des autorisations de mise sur le marché individuelles:

Des valeurs élevées de CMI ou des profils de distribution bimodale suggérant une résistance acquise ont été signalés pour les bactéries suivantes:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. provoquant le syndrome MMA/SDPP, *Streptococcus* spp. et *S. suis* chez les porcins;
- *Fusobacterium necrophorum* provoquant la métrite et *Mannheimia haemolytica* (uniquement dans certains États membres), ainsi que *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* et *Trueperella pyogenes* chez les bovins;
- *S. aureus*, *Staphylococci* à coagulase négative et *Enterococcus* spp. chez les chiens;
- *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus felis* chez les chats.

L'utilisation du médicament vétérinaire peut entraîner un manque d'efficacité clinique dans le traitement des infections causées par ces bactéries.

3.6 Effets indésirables (modèle QRD v9.0) / **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)** (modèle QRD v8.2)

Ajouter, à tous les médicaments vétérinaires autorisés pour une utilisation chez les porcelets, la formulation suivante:

Des effets toxiques systémiques ont été observés chez les jeunes porcelets, qui sont transitoires mais peuvent être potentiellement létaux, en particulier à des doses plus élevées.

3.9 Voies d'administration et posologie (modèle QRD v9.0) / **4.9 Posologie et voie d'administration** (modèle QRD v8.2)

Remplacer, dans tous les médicaments vétérinaires, la recommandation actuelle concernant la durée du traitement par la mention suivante:

La durée du traitement est de 3 à 7 jours.

Ajouter l'avis suivant à tous les médicaments vétérinaires:

La durée appropriée du traitement doit être choisie en fonction des besoins cliniques et de la guérison de chaque animal traité. Il convient de tenir compte de l'accessibilité du tissu cible et des caractéristiques de l'agent pathogène cible.

Supprimer, le cas échéant, toute référence à un intervalle de traitement de 48 heures:

- chez les espèces animales cibles autres que les équidés;
- chez les équidés, si les doses sont inférieures à 20 mg/kg de poids corporel.

Remplacer, lorsque des doses inférieures sont autorisées, la limite de dose inférieure par:

10 mg/kg de poids corporel chez les bovins, les ovins, les caprins et les porcins;

12 mg/kg poids corporel chez les équidés;

20 mg/kg de poids corporel chez les chiens et les chats.

Les recommandations en matière de doses spécifiques supérieures à celles énumérées ci-dessus et les éventails de doses doivent être maintenus.

3.12 Temps d'attente (modèle QRD v9.0) / 4.11 Temps d'attente (modèle QRD v8.2)

Les temps d'attente pour la viande et les abats doivent être modifiés comme suit:

[Espèce]

Viande et abats: x jours^[1] pour une durée du traitement de <3 jours> <3 à 5 jours>^[2]
y jours^[3] pour une durée du traitement de <4 à 7 jours> <6 à 7 jours>^[4]

^[1] temps d'attente initialement approuvé en jours

^[2] durée du traitement initialement approuvée

^[3] temps d'attente initialement approuvé en jours + plage de sécurité de 2 jours

^[4] durée du traitement prolongée de 3 ou 5 jours à 7 jours

[texte] Information à fournir

<texte>: Options à choisir le cas échéant

4.2 Propriétés pharmacodynamiques (modèle QRD v9.0) / 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (modèle QRD v8.2)

Il convient d'ajouter la formulation suivante à tous les médicaments vétérinaires:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, la plupart des *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. et *Pseudomonas* spp. ainsi que *Staphylococcus* spp. productrice de bêta-lactamases sont résistantes.

Supprimer, le cas échéant:

Toute bactérie cible présente dans cette rubrique mais non mentionnée dans l'indication.

Supprimer, le cas échéant, les agents pathogènes suivants:

Toutes les espèces appartenant à l'ordre des Enterobacterales, en particulier *Salmonella* spp., *Escherichia coli* et *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particulier *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espèces appartenant au groupe *Staphylococcus intermedius*, en particulier *S. intermedius* et *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. productrice de bêta-lactamases

Remplacer, le cas échéant:

«*Staphylococcus aureus* (résistant à la pénicilline G)» par «*Staphylococcus aureus*».

Réviser, le cas échéant, la nomenclature suivante:

«*Glaesserella parasuis*» au lieu de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» au lieu de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» au lieu de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

B. Étiquetage

Emballage extérieur

7. TEMPS D'ATTENTE (modèle QRD v9.0) / 8. TEMPS D'ATTENTE (modèle QRD v8.2)

Les temps d'attente pour la viande et les abats doivent être modifiés comme suit:

[Espèce]

Viande et abats: x jours^[1] pour une durée du traitement de <3 jours> <3 à 5 jours>^[2]
y jours^[3] pour une durée du traitement de <4 à 7 jours> <6 à 7 jours>^[4]

^[1] temps d'attente initialement approuvé en jours

^[2] durée du traitement initialement approuvée

^[3] temps d'attente initialement approuvé en jours + plage de sécurité de 2 jours

^[4] durée du traitement prolongée de 3 ou 5 jours à 7 jours

[texte] Information à fournir

<texte>: Options à choisir le cas échéant

Conditionnement primaire

5. TEMPS D'ATTENTE (modèle QRD v9.0) / 5. TEMPS D'ATTENTE (modèle QRD v8.2)

Les temps d'attente pour la viande et les abats doivent être modifiés comme suit:

[Espèce]

Viande et abats: x jours^[1] pour une durée du traitement de <3 jours> <3 à 5 jours>^[2]
y jours^[3] pour une durée du traitement de <4 à 7 jours> <6 à 7 jours>^[4]

^[1] temps d'attente initialement approuvé en jours

^[2] durée du traitement initialement approuvée

^[3] temps d'attente initialement approuvé en jours + plage de sécurité de 2 jours

^[4] durée du traitement prolongée de 3 ou 5 jours à 7 jours

[texte] Information à fournir

<texte>: Options à choisir le cas échéant

C. Notice

4. Indications d'utilisation (modèle QRD v9.0) / 4. INDICATION(S) (modèle QRD v8.2)

Supprimer, le cas échéant, les agents pathogènes suivants:

Toutes les espèces appartenant à l'ordre des Enterobacterales, en particulier *Salmonella* spp.,
Escherichia coli et *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., en particulier *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espèces appartenant au groupe *Staphylococcus intermedius*, en particulier *S. intermedius* et
S. pseudintermedius

Staphylococcus spp. productrice de bêta-lactamases

Supprimer, le cas échéant:

- Toute indication concernant la salmonellose.
- «Gourme» pour toutes les espèces animales cibles, à l'exception des équidés.
- «Retenu après la naissance» chez toutes les espèces animales cibles, à l'exception des équidés.

Remplacer, le cas échéant:

- «*Staphylococcus aureus* (résistant à la pénicilline G)» par «*Staphylococcus aureus*».
- «Retenu après la naissance» par «Prévention de la métrite infectieuse aiguë causée par la rétention des membranes fœtales» chez les équidés.

Réviser, le cas échéant, la nomenclature suivante:

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

6. Mises en garde particulières (modèle QRD v9.0) / 12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S) (modèle QRD v8.2)

Mises en gardes particulières: (Modèle QRD v9.0) / Mises en garde particulières à chaque espèce cible: (modèle QRD v8.2)

Ajouter l'avis suivant à tous les médicaments vétérinaires:

Après absorption, la benzylpénicilline pénètre mal dans les membranes biologiques (par exemple, la barrière hémato-encéphalique), car elle est ionisée et faiblement liposoluble. L'utilisation de ce produit pour le traitement de la méningite ou des infections du SNC dues, par exemple, à *Streptococcus suis* ou à *Listeria monocytogenes* peut ne pas être efficace. En outre, la benzylpénicilline pénètre mal dans les cellules de mammifères. Par conséquent, ce produit peut avoir un effet limité dans le traitement des agents pathogènes intracellulaires, par exemple *Listeria monocytogenes*

Ajouter la formulation suivante, le cas échéant, en tenant compte des agents pathogènes cibles autorisés chez les espèces cibles dans le cadre des autorisations de mise sur le marché individuelles:

Des valeurs élevées de CMI ou des profils de distribution bimodale suggérant une résistance acquise ont été signalés pour les bactéries suivantes:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. provoquant le syndrome MMA/SDPP, *Streptococcus* spp. et *S. suis* chez les porcs;
- *Fusobacterium necrophorum* provoquant la métrite et *Mannheimia haemolytica* (uniquement dans certains États membres), ainsi que *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* et *Trueperella pyogenes* chez les bovins;
- *S. aureus*, *Staphylococci* à coagulase négative et *Enterococcus* spp. chez les chiens;
- *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus felis* chez les chats.

L'utilisation du médicament vétérinaire peut entraîner un manque d'efficacité clinique dans le traitement des infections causées par ces bactéries.

7. Effets indésirables (modèle QRD v9.0) / 6. EFFETS INDÉSIRABLES (modèle QRD v8.2)

Ajouter, à tous les médicaments vétérinaires autorisés pour une utilisation chez les porcelets, la formulation suivante:

Des effets toxiques systémiques ont été observés chez les jeunes porcelets, qui sont transitoires mais peuvent être considérés comme potentiellement létaux, en particulier à des doses plus élevées.

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration (modèle QRD v9.0) / **8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION** (modèle QRD v8.2)

Remplacer, dans tous les médicaments vétérinaires, la recommandation actuelle concernant la durée du traitement par la mention suivante:

La durée du traitement est de 3 à 7 jours.

Ajouter l'avis suivant à tous les médicaments vétérinaires:

La durée appropriée du traitement doit être choisie en fonction des besoins cliniques et de la guérison de chaque animal traité. Il convient de tenir compte de l'accessibilité du tissu cible et des caractéristiques de l'agent pathogène cible.

Supprimer, le cas échéant, toute référence à un intervalle de traitement de 48 heures:

- chez les espèces animales cibles autres que les équidés;
- chez les équidés, si les doses sont inférieures à 20 mg/kg de poids corporel.

Remplacer, lorsque des doses inférieures sont autorisées, la limite de dose inférieure par:

- 10 mg/kg de poids corporel chez les bovins, les ovins, les caprins et les porcins;
- 12 mg/kg poids corporel chez les équidés;
- 20 mg/kg de poids corporel chez les chiens et les chats.

Les recommandations en matière de doses spécifiques supérieures à celles énumérées ci-dessus et les éventails de doses doivent être maintenus.

10. Temps d'attente (modèle QRD v9.0) / **10. TEMPS D'ATTENTE** (modèle QRD v8.2)

Les temps d'attente pour la viande et les abats doivent être modifiés comme suit:

[Espèce]

Viande et abats: x jours^[1] pour une durée du traitement de <3 jours> <3 à 5 jours>^[2]
y jours^[3] pour une durée du traitement de <4 à 7 jours> <6 à 7 jours>^[4]

^[1] temps d'attente initialement approuvé en jours

^[2] durée du traitement initialement approuvée

^[3] temps d'attente initialement approuvé en jours + plage de sécurité de 2 jours

^[4] durée du traitement prolongée de 3 ou 5 jours à 7 jours

[texte] Information à fournir

<texte>: Options à choisir le cas échéant