

Prilog I.
Popis nacionalno odobrenih veterinarskih lijekova

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Austrija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Austrija	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Belgija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Belgija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a primjena
Belgija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Belgija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Belgija	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Bugarska	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Bugarska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Bugarska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Bugarska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Proactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a primjena
Bugarska	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, telad, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Hrvatska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Cipar	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje (odrasli)	Intramuskularn a primjena
Češka	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspense	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Češka	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injektní suspenze	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje, psi	Intramuskularn a, supkutana primjena
Češka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injektní suspenze pro skot, prasata a koně	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje (odrasli)	Intramuskularn a primjena
Češka	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injektní suspenze	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a, supkutana primjena
Danska	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularn a primjena
Danska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Danska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Danska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Danska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Danska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Danska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna primjena
Danska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Estonija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Estonija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna primjena
Estonija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Estonija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Estonija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna, supkutana primjena
Finska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Finska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Finska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen Vet.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Finska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Finska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Francuska	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena
Francuska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Francuska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Francuska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji	Intramuskularn a, intramamarna primjena
Njemačka	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje, psi	Intramuskularn a primjena
Njemačka	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Njemačka	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Njemačka	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Njemačka	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Njemačka	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Njemačka	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Njemačka	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Grčka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Grčka	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Grčka	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Grčka	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Mađarska	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Mađarska	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.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Mađarska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Mađarska	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.	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Mađarska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a, supkutana primjena
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Irska	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Irska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Irska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna, supkutana primjena
Irska	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Irska	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Irska	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Irska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Italija	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Italija	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	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Italija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Italija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna primjena
Italija	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Italija	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Italija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Italija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna, supkutana primjena
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Latvija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Latvija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Litva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Litva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, avims ir kiaulēms	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a, supkutana primjena
Luksemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a primjena
Luksemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularn a primjena
Luksemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje (odrasli)	Intramuskularn a primjena
Norveška	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana, intraperitonealn a, intrasinovijalna, intrauterinska primjena
Norveška	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Norveška	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Norveška	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Poljska	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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Poljska	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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Poljska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna, supkutana primjena
Poljska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Poljska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspenzija za injekciju	Svinje	Intramuskularn a primjena
Poljska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Poljska	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Poljska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Poljska	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konj, ovce, koze	Intramuskularn a, supkutana primjena
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Rumunjska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena
Rumunjska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Rumunjska	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Rumunjska	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Slovačka	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Slovačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje (odrasli)	Intramuskularna primjena
Slovenija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspenzia za injiciranje za govedo, prašiče in konje	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularna primjena
Slovenija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspenzia za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	prokain benzilpenicilin	297,7 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Španjolska	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Španjolska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Španjolska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Španjolska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji koji se ne koriste za proizvodnj u hrane, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Španjolska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Španjolska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Švedska	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, koze, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a primjena
Švedska	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Švedska	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularn a primjena
Švedska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Švedska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna, supkutana primjena
Nizozemska	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokain benzilpenicilin	300,000 IU/ml	Suspencija za injekciju	Svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Nizozemska	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injekciju	Psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	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	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injekciju	Psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	prokain benzilp enicilin	300,000 IU/ml	Suspensija za injekciju	Svinje, prašičići, psi, mačke	Intramuskularna primjena
Nizozemska	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, svinje (> 25 kg)	Intramuskularna primjena
Nizozemska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspensie voor injectie voor runderen, schapen en varkens	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspensija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Nizozemska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, ovce, svinje, psi, mačke	Intramuskularn a, supkutana primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularn a primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	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	prokain benzilp enicilin	300 mg/ml	Suspencija za injekciju	Goveda, konji, svinje	Intramuskularn a primjena

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	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	prokain benzilpenicilin	300 mg/ml	Suspenzija za injekciju	Goveda, ovce, svinje	Intramuskularna primjena
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	prokain benzilpenicilin	30% w/v	Suspenzija za injekciju	Goveda, svinje	Intramuskularna, supkutana primjena

Prilog II.
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu informacija o veterinarskom lijeku

Opći sažetak znanstvene ocjene veterinarskih lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jednu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju (vidjeti Prilog I.)

Uvod

Prokain benzilpenicilin sol je benzilpenicilina koji pripada skupini prirodnih penicilina uskog spektra (penicilini osjetljivi na β -laktamazu; AMEG kategorija D). Veterinarski lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin desetljećima se primjenjuju na govedima, konjima, ovčama, kozama, svinjama, psima i mačkama za liječenje raznih infekcija uzrokovanih bakterijama osjetljivima na benzilpenicilin koje utječu na primjerice, urinarni, respiratorni ili reproduktivni sustav.

Beta-laktamski antibiotici, kao što je penicilin, sprječavaju stvaranje aktivno rastućih bakterijskih staničnih stijenki, ometajući završnu fazu sinteze peptidoglikana. Penicilini imaju baktericidno djelovanje, ali uzrokuju samo lizu rastućih bakterija. U gram-pozitivnim bakterijama β -laktami ne samo da sprječavaju konačno unakrsno povezivanje peptidoglikana, već stimuliraju i otpuštanje lipoteihne kiseline, uzrokujući njihovo uništenje razgradnjom peptidoglikana autolizinima.

Tijekom nedavnih decentraliziranih postupaka podnesenih u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ pokazalo se da je trajanje liječenja veterinarskim lijekovima s prokain benzilpenicilinom neusklađeno na području EU-a.

Njemačka je napomenula da se za nekoliko veterinarskih lijekova odobrenih u EU-u koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jednu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju preporučuje liječenje od 1 do 3 dana ili 3 do 5 dana s jednom injekcijom svaka 24 sata. Lijekovi s prokain benzilpenicilinom odobreni „isključivo” nacionalnim postupcima u Njemačkoj uglavnom zahtijevaju trajanje liječenja od najmanje tri dana (ubrizgavanje svaka 24 sata) bez gornje granice. Za nekoliko lijekova preporučuje se nastavak liječenja u trajanju od dva dana nakon uočavanja kliničkih znakova. Tu heterogenost dodatno naglašavaju veterinarski lijekovi odobreni za maksimalno trajanje liječenja od 3, 4 ili 5 dana, dok drugi veterinarski lijekovi zahtijevaju minimalno trajanje liječenja od 3 ili 4 dana.

Na temelju dostupnih podataka, trajanje liječenja od 1 do 3 dana možda više nije primjereno za učinkovito liječenje svih navedenih indikacija. U objavljenoj se literaturi (npr. Smith i dr., 1998.¹; Scott i dr., 2013.²; Ordell i dr., 2016.³) navodi da je minimalno potrebno trajanje liječenja tri dana, ali ono može biti i dulje. Prema tome, postoji bojazan da bi trajanje liječenja kraće od tri dana moglo biti nedovoljno. To je dodatno potkrijepljeno činjenicom da je benzilpenicilin antimikrobna tvar koja ovisi o vremenu, tj. da je pokretački faktor za farmakokinetičku/farmakodinamičku analizu (PK/PD) %T>MIK (udio vremena iznad minimalne inhibitorne koncentracije [MIK], vremensko razdoblje tijekom kojeg koncentracija premašuje MIK ciljnih bakterija).

Nadalje, u nekoliko publikacija ističe se da može biti potrebno trajanje liječenja od 5 dana ili dulje za prokain benzilpenicilin, primjerice za liječenje infekcija koje uzrokuju *Leptospira* spp. (Ross i Rentko,

¹ Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH, Elliott J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. J Dairy Sci. 1998 Jun;81(6):1555-62.

² Scott P.R. Clinical presentation, auscultation recordings, ultrasonographic findings and treatment response of 12 adult cattle with chronic suppurative pneumonia: case study. Ir Vet J. 66(1): 5, 2013.

³ Ordell, A., Unnerstad, H.E., Nyman, A. A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows. Acta Vet Scand 58, 79 (2016).

2000.⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990.⁵; Staempfli i Oliver, 1999.⁶) ili *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999.⁷).

Stoga je Njemačka smatrala važnim da je trajanje liječenja dovoljno dugo kako bi se zajamčila učinkovita primjena veterinarskih lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jedinu djelatnu tvar i kako bi se izbjegao nepotreban rizik od razvoja antimikrobne rezistencije.

S druge strane, Njemačka je također smatrala potrebnim ograničiti najdulje trajanje liječenja na terapijsko nužni minimum kako bi se izbjeglo bilo kakvo nepotrebno izlaganje životinja antibioticima i smanjio rizik od štetnih učinaka, kako bi se izbjegao nepotrební rizik od razvoja antimikrobne rezistencije te spriječio svaki nepotrební ulazak penicilina u okoliš, čime se izbjegava rizik od izloženosti u okolišu, kao i onaj za potrošače.

Stoga je Njemačka smatrala da je potrebna procjena režima doziranja (tj. doziranja i trajanja liječenja u svakoj ciljnoj vrsti) za veterinarske lijekove koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jednu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju za sigurnu i učinkovitu primjenu tih veterinarskih lijekova te kako bi se izbjegao nepotrební rizik od razvoja rezistencije te onaj za okoliš i potrošače.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Kako bi Odbor za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) ocijenio režim doziranja, potrebno je razmotriti još dva aspekta: interval doziranja (koji je povezan s dozom i vrlo je relevantan za antimikrobno sredstvo poput penicilina čija djelotvornost ovisi o vremenu tijekom MIK-a) i same ciljne patogene za koje režim doziranja mora biti odgovarajući.

Brojni nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili su vlastite pretkliničke i kliničke podatke, podatke o osjetljivosti ciljnih patogena na prokain benzilpenicilin, farmakokinetičke/farmakodinamičke modele, kao i objavljenu znanstvenu literaturu kako bi podržali režime doziranja, indikacije i svaki učinak na razvoj antimikrobne rezistencije, sigurnost ciljnih životinja, okoliš i potrošače.

Budući da su predmetni lijekovi već dulje vrijeme odobreni (od 1960-ih) ili su generički lijekovi, dostupni podatci bili su oskudni i često zastarjeli. Zbog ograničenja dostupnih podataka (terenska ispitivanja, kao i ispitivanja za utvrđivanje doze i ispitivanja za potvrđivanje doze), CVMP je svoju procjenu o djelotvornosti prokain benzilpenicilina morao u velikoj mjeri temeljiti na pretkliničkom skupu podataka (posebno farmakodinamičkim i farmakokinetičkim podacima). Tijekom procjene poduzeta su četiri koraka:

1. Kao prvi korak primijenjen je pojednostavljeni pristup za predodabir razumnih ciljnih bakterija i indikacija. Maksimalne koncentracije u plazmi dobivene iz farmakokinetičkih ispitivanja upotrijebljene su kao zamjenska vrijednost kako bi se procijenilo jesu li postignute koncentracije penicilina dovoljno visoke da pokriju MIK (tj. $C_{max} > MIK$). Stoga je predloženo da se ciljne bakterije za koje ne vrijedi $C_{max} > MIK$ izbrišu iz indikacija. Kada su povišene vrijednosti MIK-a ili bimodalni distribucijski profili upućivali na stečenu rezistenciju za određene bakterije, ti su ciljni patogeni zadržani u indikacijama, ali je predloženo odgovarajuće upozorenje koje bi trebalo uvrstiti u dio 3.4. (QRD predložak v.9)/4.4. (QRD predložak v.8.2.) sažetka opisa svojstava lijeka i u odgovarajući dio upute o lijeku.

⁴ Ross L., Rentko V. Leptospirosis in: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia 13. edition: 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, Philadelphia, 2. edition: 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, Philadelphia (USA), 4. Edition: pp 383-386, 1999.

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

2. Zatim, kako bi se procijenila doza i intervali liječenja, u korištenom je pristupu primijenjen prag koncentracije u plazmi od 0,06 µg/ml koji je indikativan za najosjetljivije ciljne patogene koji su morali biti obuhvaćeni minimalnim postotkom od 50 % intervala doziranja (50 % T>MIK). Taj je pristup primijenjen za određivanje minimalnih doza i maksimalnih intervala liječenja kojima se eliminiraju strategije liječenja koje će vjerojatno propasti čak i za najosjetljivije bakterije.
3. Kao treći korak, kako bi se odredilo trajanje liječenja, primijenjeni pristup uglavnom se temeljio na općim načelima i načinu djelovanja prokain benzilpenicilina. U obzir su uzeti i mali broj dostupnih kliničkih ispitivanja, objavljena znanstvena literatura i podatci dostupni iz humane medicine. Predloženo je usklađeno minimalno i maksimalno trajanje liječenja, čime se uravnotežuju učinkovito liječenje za brojne indikacije i rizik od razvoja rezistencije, uzimajući u obzir i načela razborite primjene.
4. Naposljetku, na temelju predloženih izmjena popisa indikacija, režima doziranja i trajanja liječenja, razmotrena su odgovarajuća razdoblja karencije za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, mogući utjecaj na sigurnost ciljnih životinja te na procjenu rizika za okoliš predmetnih lijekova. Razmotren je i mogući utjecaj na rizik od razvoja rezistencije.

Indikacije

Primarni izvori informacija korišteni za procjenu djelotvornosti prokain benzilpenicilina u vezi s odobrenim indikacijama lijeka u ovom arbitražnom postupku sastojali su se od pretkliničkih podataka kao što su *in vitro* podatci o MIK-u i koncentracijama penicilina u plazmi nakon injekcija prokain benzilpenicilina, koje su dostavili različiti nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Dostavljeni podatci o MIK-u za nekoliko ciljnih patogena upućuju na nisku osjetljivost na benzilpenicilin ili potencijalnu (mikrobiološku) otpornost na benzilpenicilin. To se odražava u povišenim vrijednostima MIK-a ili bimodalnim distribucijskim profilima koji upućuju na stečenu otpornost, što može dovesti do nedostatka kliničke učinkovitosti pri liječenju benzilpenicilinom. To se odnosi na bakterije *Fusobacterium necrophorum* koje uzrokuju metritis, *Mannheimia haemolytica* (osim izolata finskog podrijetla), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* u goveda; *Staphylococcus* spp. koje uzrokuju MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u svinja; *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilocoki te *Enterococcus* spp. u pasa; i *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u mačaka. Dodatni ciljni patogeni s povišenim vrijednostima MIK-a utvrđeni su prema izvješćima o slučajevima te se stoga sumnja na rezistentne subpopulacije za bakterije *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u goveda. CVMP je preporučio da se u indikacijama zadrže ciljni patogeni s povišenim vrijednostima MIK-a i bimodalni distribucijski profili koji upućuju na stečenu rezistenciju, no predloženo je savjetodavno upozorenje za uključivanje u dio 3.4. sažetka opisa svojstava lijeka (QRD predložak v9.0)/4.4. (QRD predložak v8.2).

Enterobacterales red, osobito bakterije *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, većina bakterija *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. i *Pseudomonas* spp., osobito bakterije *Pseudomonas aeruginosa* te *Staphylococcus* spp. koja proizvodi beta-laktamazu inherentno su rezistentni na benzilpenicilin. CVMP je stoga preporučio da se ti patogeni obrišu iz svih indikacija, a odgovarajuće informacije uključene su u dio o farmakodinamici (dio 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka (QRD predložak v9.0)/5.1. (obrazac QRD v8.2)).

Za bakteriju *B. bronchiseptica* prijavljena je skupina *Staphylococcus intermedius*, posebno monomodalni distribucijski profili *S. intermedius* i *S. pseudintermedius* s vrlo visokim vrijednostima MIK-a. Budući da to ukazuje na rezistenciju cijele populacije, vrlo je vjerojatno da se ovi ciljni patogeni ne mogu učinkovito liječiti benzilpenicilinom, stoga je CVMP preporučio njihovo brisanje iz indikacija.

Zbog slabe sposobnosti penicilina da uđe u međustanični prostor, ne očekuje se da će u stanicama sisavaca biti prisutan u relevantnim koncentracijama kako bi se mogle liječiti infekcije uzrokovane

bakterijama *Rickettsia* spp. koje su obligatne unutarstanične gram-negativne bakterije. Stoga je CVMP preporučio da se iz indikacija također izbrišu bakterije *Rickettsia* spp.

U pogledu neobligatnih unutarstaničnih bakterija, kao i infekcija središnjeg živčanog sustava, CVMP je preporučio uvrštenje upozorenja u dio 3.4./4.4. sažetka opisa svojstava lijeka: „Nakon apsorpcije benzilpenicilin slabo prodire u biološke membrane (npr. krvno-moždanu barijeru) jer je ioniziran i slabo topiv u lipidima. Primjena ovog lijeka za liječenje meningitisa ili infekcija središnjeg živčanog sustava uzrokovanih, primjerice, bakterijama *Streptococcus suis* ili *Listeria monocytogenes* možda nije učinkovita. Nadalje, benzilpenicilin slabo prodire u stanice sisavaca i stoga ovaj lijek može imati slab učinak u liječenju unutarstaničnih patogena, npr. *Listeria monocytogenes*.“

CVMP je također preporučio reviziju svih indikacija u skladu s trenutačnom nomenklaturom bakterija, kao i brisanje indikacija „ždrebećak“ i „zaostala posteljica“ kod svih ciljnih vrsta osim konja jer se pojavljuju samo u konja. Osim toga, izraz „zaostala posteljica“ u konja treba zamijeniti izrazom „sprečavanje akutnog septičkog metritisa uzrokovanog zadržanim membranama fetusa“ kako bi se uzela u obzir postojeća terminologija.

Doziranje i interval liječenja

Postoje različite odobrene doze, odnosno rasponi doza, prokain benzilpenicilina u različitim ciljnim životinjskim vrstama. Doze variraju od najmanje približno 5 mg/kg tjelesne težine u goveda i konja, 6 mg/kg tjelesne težine u svinja, 7 mg/kg tjelesne težine u ovaca, pasa i mačaka, odnosno 10 mg/kg tjelesne težine u koza, do najviše oko 60 mg/kg tjelesne težine u svim ciljnim životinjskim vrstama.

Iako je većina lijekova na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja odobrena za intervale liječenja od 24 sata, postoje četiri veterinarska lijeka odobrena za intervale liječenja od 24 sata ili 48 sati. Ti se lijekovi u daljnjem tekstu nazivaju „lijekovi s kratkotrajnim djelovanjem“. Osim toga, postoji nekoliko lijekova s prokain benzilpenicilinom s dugotrajnim djelovanjem odobrenih za goveda i svinje koji se primjenjuju nakon 72 sata ako se životinje ne izliječe. Ti su veterinarski lijekovi uključeni u procjenu i, gdje je to bilo moguće, doneseni su zaključci o doziranju. Međutim, ako nije izričito drugačije navedeno, izračuni i objašnjenja odnose se na lijekove bez dugotrajnog djelovanja.

Općenito su klinički podatci o djelotvornosti bili ograničeni i nijedan nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije dostavio podatke iz vlastitih ispitivanja u pogledu obrazloženja doze. Međutim, nekoliko nositelja odobrenja za stavljanje u promet kritički je raspravljalo o odobrenim režimima doziranja u svojim odgovorima, a nekoliko njih dostavilo je farmakokinetičke/farmakodinamičke modele za ciljne životinjske vrste za koje je bilo dostupno dovoljno podataka, tj. goveda i svinje.

Za benzilpenicilin kao antibiotik ovisan o vremenu, $T > \text{MIK}$ je farmakokinetički/farmakodinamički parametar koji je u najboljoj korelaciji s kliničkom djelotvornošću. Ovisno o ciljnim bakterijama i u skladu s objavljenom literaturom (Toutain i dr., 2002.⁸; Turnidge, 1998.⁹; Onufrak i dr., 2016.¹⁰; Kowalska-Krochmal i dr., 2021.¹¹), razine u plazmi trebaju biti iznad MIK-a za 50–70 % intervala doziranja.

Međutim, treba napomenuti da upotreba $T > \text{MIK}$ za 50–70 % intervala doziranja kao jedinog kriterija nije primjerena za osiguranje učinkovitosti za trenutačne doze i intervale u odnosu na odobrene indikacije i ciljne patogene. S jedne strane postoje nedostatci same metodologije (npr. nedostatak ciljnih koncentracija u tkivima, učinak podjele) i problemi s kvalitetom dostupnih podataka (npr.

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

⁹ Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998 Jul;27(1):10-22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443.

¹⁰ Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):1930-47.

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

zastarjele analitičke metode, nedostatak konverzijskih faktora). S druge strane nedostaje barem dio potrebnih podataka za nekoliko doza i ciljanih životinjskih vrsta. Osim toga, nedostaju vrijednosti MIK-a za nekoliko ciljnih patogena uključenih u popis indikacija.

Slični razlozi također su onemogućili prilagodbu modela pristupa koji je predstavio jedan od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ukratko, s obzirom na to da određivanje raspona doza nije bilo izvedivo, CVMP je mogao definirati samo minimalne doze i maksimalne intervale liječenja, čime bi se uklonile one strategije liječenja koje će vjerojatno propasti čak i za najosjetljivije bakterije, kako bi se smanjio rizik od neuspješnog liječenja zbog preniskih doza. Stoga je u primijenjenom pristupu primijenjen prag koncentracije u plazmi od 0,06 µg/ml koji je indikativan za najosjetljivije ciljne patogene. Tu su vrijednost predložili različiti nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i potkrijepljena je upućivanjem na podatke i literaturu te ju je CVMP smatrao prihvatljivom. Trebala bi biti obuhvaćena minimalnim postotkom od 50 % intervala doziranja (50 %T>MIK). Iako su minimalne doze i maksimalni intervale liječenja definirani na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih razmatranja, bili su provjereni za ovu procjenu na temelju svih dostupnih kliničkih podataka kako bi se potvrdilo da nisu pokazali djelotvornost za dozu manju od predložene minimalne doze u bilo kojoj ciljnoj vrsti životinja ili za interval liječenja dulji od predloženih.

Na temelju farmakokinetičkih podataka za različite prethodno navedene doze i intervale liječenja, CVMP je preporučio sljedeće minimalne doze i maksimalne intervale liječenja za lijekove koji sadrže prokain benzilpenicilin kratkotrajnog djelovanja za različite ciljne životinjske vrste:

Ciljne životinjske vrste	Minimalno doziranje	Maksimalni interval doziranja
Goveda, ovce, koze, svinje	10 mg/kg	24 h
Konji	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Psi, mačke	20 mg/kg	24 h

CVMP je također preporučio da se za lijekove odobrene za razdoblje liječenja od 24 sata kao i za razdoblje od 48 sati opcija produljenja razdoblja liječenja na 48 sati briše za ciljne vrste osim konja. Dostavljeni farmakokinetički/farmakodinamički podatci kao i klinički podatci upućuju na to da interval doziranja od 24 sata kao i 48 sati može biti djelotvoran za liječenje konja, pod uvjetom da se minimalna doza od 20 mg/kg tjelesne težine primjenjuje na životinje svakih 48 sati.

Naposljetku, u pogledu formulacija s dugotrajnim djelovanjem, na temelju dostupnih ispitivanja djelotvornosti i farmakokinetičkih ispitivanja, ne postoje dokazi koji bi doveli do pretpostavke da bi interval doziranja od 72 sata u vezi s dozom od 20 mg/kg tjelesne težine bio nedovoljan u goveda i svinja. Stoga njihovi režimi doziranja ostaju nepromijenjeni.

Trajanje liječenja

Odobrena trajanja liječenja za lijekove koji sadrže prokain benzilpenicilin na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja bila su u rasponu od jednog dana do neodređene gornje granice. Osim toga, u nekoliko sažetaka opisa svojstava lijeka navedeno trajanje liječenja činilo se nejasnim, a postojali su i neki veterinarski lijekovi za koje nije izričito navedeno trajanje liječenja.

Nisu dostavljeni pretklinički podatci kojima bi se potkrijepilo bilo koje trajanje liječenja prokain benzilpenicilinom, a dostupni klinički podatci nisu bili dostatni.

Pretpostavlja se da se potrebno trajanje liječenja za bolest s određenom djelatnom tvari u velikoj mjeri ne razlikuje među lijekovima s istim načinom primjene. Stoga se, s obzirom na to da su indikacije lijekova na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja često slične, smatra razumnim uskladiti trajanje liječenja u svim lijekovima. S obzirom na dugačak popis bolesti i ciljnih patogena za koje je odobren prokain benzilpenicilin, ali i na široke i vrlo nespecifične indikacije, CVMP smatra da je potrebno odrediti raspon trajanja liječenja. Vremenski raspon omogućuje nadležnom veterinaru da prilagodi trajanje liječenja u skladu s kliničkim potrebama i individualnim oporavkom određenog slučaja. Nadalje, osigurava da se široki spektar patogena za koje je odobren prokain benzilpenicilin može liječiti na odgovarajući način, uključujući vrlo osjetljive patogene i blage infekcije koje potencijalno zahtijevaju kraće trajanje liječenja, kao i manje osjetljive i ozbiljnije ili kronične infekcije koje potencijalno zahtijevaju dulje liječenje.

Prilikom razmatranja odgovarajućih donjih i gornjih granica za razdoblje trajanja liječenja, CVMP je uzeo u obzir sljedeća opća načela. S obzirom na to da je benzilpenicilin antibiotik ovisan o vremenu (tj. antibakterijska aktivnost podudara se s vremenom održavanja „slobodne“ (nevezane) koncentracije antibiotika iznad minimalne inhibitorne koncentracije patogena ($f T > \text{MIK}$)) sa sporim djelovanjem, prekratko liječenje može biti neuspješno. To pak može povećati rizik od razvoja antimikrobne otpornosti, prvo zbog selekcijskog pritiska na preživjele bakterijske populacije koje su bile izložene penicilinu, a drugo zbog povećane vjerojatnosti ponovnog liječenja antimikrobnim lijekovima. S druge strane, nepotrebno produljeno trajanje liječenja može povećati rizik od nuspojava, može uzrokovati veći ulazak antimikrobnih sredstava u okoliš te povećati rizik od razvoja antimikrobne rezistencije. Osim toga, kako bi se zajamčila sigurnost potrošača potrebna je gornja granica trajanja liječenja.

Na temelju razmatranja o načinu djelovanja prokain benzilpenicilina i dostupnih podataka, CVMP je predložio nižu granicu od tri dana jer ne postoje klinički dokazi o tome da je kraće liječenje benzilpenicilinom učinkovito za bilo koju indikaciju. Nadalje, liječenje u trajanju od najmanje 3 dana u skladu je sa 72 sata kako su predložili neki nositelji odobrenja za stavljanje u promet.

Osim te donje granice od tri dana, CVMP je smatrao da ograničenje maksimalnog trajanja liječenja od sedam dana predstavlja najbolju ravnotežu između potrebe za liječenjem blagih, akutnih i umjerenijih do teških infekcija do potpunog oporavka i uzima u obzir smanjenu djelotvornost kod kroničnih infekcija.

Važno je istaknuti da, iako je predložena gornja granica od 7 dana, nadležni veterinar može po vlastitom nahođenju (kliničkoj prosudbi) prekinuti liječenje ranije (npr. nakon 3 ili 5 dana) ako to dopušta kliničko stanje životinje. Kako bi se osiguralo da se lijekovi sustavno koriste 7 dana, potrebno je savjetovati nadležnog veterinaru o odgovarajućem trajanju liječenja. Stoga je CVMP preporučio dodavanje savjeta u odjeljak 3.9. sažetka opisa svojstava lijeka (obrazac QRD v9.0)/4.9. (obrazac QRD v8.2).

U pogledu nekoliko lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin s dugotrajnim djelovanjem na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja, CVMP je predložio trajanje liječenja od 1 do 2 doze s intervalom liječenja od 72 sata. To trajanje liječenja odgovara trajanju od 3 do 7 dana predloženom za lijekove koji sadrže prokain benzilpenicilin kratkog djelovanja, s obzirom na to da formulacije dugog djelovanja u prosjeku postižu dovoljne razine u plazmi tijekom otprilike 72 sata.

Utjecaj na razdoblja karencije

Trajanje liječenja može utjecati na razdoblje karencije. Stoga se smatra da je za one lijekove za koje se preporučuje veće maksimalno trajanje liječenja potrebno preispitati moguće posljedice za razdoblje karencije. Za lijekove za koje se smatra da nije potrebna prilagodba trajanja liječenja, posljedično se nije smatralo potrebnim preispitati razdoblja karencije koja ostaju odobrena.

Dostupna ispitivanja deplecije rezidua heterogena su s obzirom na opću kvalitetu, primijenjene doze (6–30 mg prokain benzilpenicilina/kg tjelesne težine), trajanje liječenja (1–5 uzastopnih dana u razmacima od 24 sata i dva puta u intervalima od 72 sata u slučaju lijeka s dugotrajnim djelovanjem), planove ispitivanja i primijenjene analitičke metode ispitivanja. Osim toga, zaključci o utvrđivanju razdoblja karencije na temelju tih podataka razlikuju se za identične lijekove koji su odobreni u različitim državama članicama, npr. zbog dodavanja različitih sigurnosnih raspona. Iako su trenutačno odobrena razdoblja karencije utvrđena na temelju podataka koji možda ne ispunjavaju trenutačna regulatorna očekivanja, ta razdoblja karencije nisu dovedena u pitanje jer tijekom mnogo godina nije utvrđena nikakva naznaka rizika za potrošača.

Za lijekove čija je doza prilagođena, u nedostatku standardnih podataka kako bi se utvrdila sigurna razdoblja karencije za pojedinačne lijekove koji su predmet ovog postupka upućivanja, CVMP je morao razmotriti druge pristupe radi osiguravanja sigurnosti potrošača.

Ekstrapolacija razdoblja karencije u različitim lijekovima može se razmotriti samo ako se usporede i pažljivo razmotre razlike u formulacijama, ali i veličine čestica te moguće razlike u kristalizaciji, što nije bilo moguće u ovom postupku upućivanja.

Razmotreni su farmakokinetički/farmakodinamički (PBPK) i fiziološki utemeljeni farmakokinetički (PBPK) modeli; međutim, CVMP nije uzeo u obzir dostupne pristupe stvaranju modela prikladne za utvrđivanje novih razdoblja karencije za ovaj postupak upućivanja.

Budući da se nijedan od prethodno opisanih pristupa nije smatrao primjerenim za utvrđivanje ažuriranih razdoblja karencije, CVMP je svoju odluku temeljio na farmakokinetičkim načelima i znanju o svojstvima tvari prokain benzilpenicilin, potkrijepljenu svim dostupnim podacima.

Ukratko, dostupni dokazi ne upućuju na sustavnu akumulaciju prokain benzilpenicilina nakon ponovljenih injekcija. Ipak, zbog ograničenja podataka i posljedične nesigurnosti, CVMP je smatrao da je razborito dodati sigurnosni raspon trenutačno odobrenim razdobljima karencije kako bi se osigurala sigurnost potrošača. Stoga je potrebno dodati sigurnosni raspon od dva dana odobrenim razdobljima karencije za lijekove čije će maksimalno trajanje liječenja biti produljeno s tri ili pet dana na sedam dana. U tom je pogledu potrebno istaknuti da se odobrena razdoblja karencije smatraju sigurnima za njihovo odobreno doziranje, što je potkrijepljeno i činjenicom da nakon primjene odobrenih veterinarskih lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin u državama članicama EU-a nisu prijavljeni nikakvi slučajevi značajnih prekomjernih količina rezidua penicilina u prehrambenim proizvodima. Stoga je sigurnosni raspon dodatna mjera predostrožnosti.

U pogledu mlijeka je CVMP zaključio da dostupni podatci do 5 dana liječenja pokazuju da se koncentracije penicilina u „stabilnom stanju“ u mlijeku pojavljuju nakon drugog dana. Stoga se ne očekuju povećane koncentracije ostataka penicilina u mlijeku s trajanjem obrade do sedam dana u istoj dozi, a razdoblja karencije za mlijeko ne moraju se mijenjati kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Utjecaj na sigurnost okoliša

CVMP je ažurirao izračun predviđene koncentracije u tlu kako bi se uzelo u obzir predloženo sedmodnevno razdoblje liječenja goveda, svinja i ovaca (interdigitalna flegmona) primjenom zadanih vrijednosti i izračuna iz smjernica CVMP-a za procjenu utjecaja veterinarskih lijekova na okoliš u prilog smjernicama VICH-a GL6 i GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 – Ispravak 1.).

U većini odobrenih doza PEKtlo za goveda, svinje i interdigitalnu flegmonu u ovaca prelazi graničnu vrijednost djelovanja od 100 µg/kg. To je koncentracija kod koje smjernice VICH-a smatraju da postoji potencijalni rizik za okoliš i pokreće se eksperimentalna procjena rizika za okoliš u drugoj fazi. Budući da nije dostupna procjena II. faze, nije se mogao donijeti zaključak o riziku prokain benzilpenicilina za

okoliš kada se primjenjuje u goveda, svinja i za interdigitalnu flegmonu u ovaca. Međutim, neki lijekovi u okviru ovog postupka upućivanja već su odobreni s trajanjem liječenja od 7 dana ili više. Stoga bi dulje liječenje ostalim veterinarskim lijekovima od sedam dana dovelo do istih potencijalnih rizika za okoliš koji trenutačno postoje nakon primjene kod goveda, svinja ili ovaca (samo za interdigitalnu flegmonu) zbog primjene već odobrenih lijekova s trajanjem liječenja od sedam dana.

CVMP je napomenuo da su postojeći lijekovi s trajanjem liječenja od 7 dana i dulje prvotno odobreni prije nego što je provedena procjena rizika za okoliš u skladu sa smjernicama VICH-a i da procjena potencijalnog rizika za okoliš nije provedena nakon primjene tih lijekova. Međutim, procjena rizika za okoliš odobrenih lijekova nije bila obuhvaćena područjem primjene ovog postupka upućivanja te nisu utvrđeni konkretni dokazi o riziku za okoliš povezanom s lijekovima za postojeće lijekove koji su već odobreni u trajanju liječenja od sedam dana.

Jednako tako, za konje, koze i većinu indikacija za ovce nije potrebna daljnja procjena rizika, bez obzira na trajanje liječenja zbog pretpostavke da se liječe samo pojedine životinje i da je stoga izloženost okolišu ograničena.

Procjena rizika za okoliš za mačke i pse također se ne smatra nužnom.

Utjecaj na sigurnost ciljnih životinja

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su usporedivo velik skup podataka o sigurnosti ciljnih životinja i lokalnoj toleranciji, uključujući ispitivanja sigurnosti ciljnih životinja i kombinirana ispitivanja koja istražuju farmakokinetiku i/ili rezidue te lokalnu toleranciju za sve ciljne životinjske vrste osim koza.

Osim što su dostavili vlastite podatke, većina nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet uputila je i na objavljenu literaturu i dostavila sveobuhvatan sažetak mogućih problema povezanih sa sigurnošću ciljnih životinja. Ukratko, unatoč nedostatku ispitivanja reproduktivne toksičnosti, postoji dovoljno dokaza da prokain benzilpenicilin nije ni embriotoksičan ni mutagen ni kancerogen. Nadalje, u skladu s objavljenom literaturom, osim lokalnih reakcija na mjestu primjene injekcije, sve druge nuspojave vrlo su rijetke, nekoliko poznatih učinaka uglavnom pripada kompleksu preosjetljivosti, uključujući bilo koju vrstu alergijskih reakcija kao što su respiratorni distres, edem ili urtikarija.

Ukupno gledajući, na temelju dostavljenih ispitivanja, CVMP je zaključio da su sistemski štetni učinci vrlo rijetki i da je prokain benzilpenicilin većinom siguran. Reakcije na mjestu primjene injekcije pojavile su se kod različitih ciljnih vrsta životinja, ali su uglavnom bile blage i prolazne.

Kad je riječ o utjecaju predloženih izmjena na sigurnost ciljnih životinja, može se zaključiti sljedeće:

Bilo kakve predložene izmjene i brisanje indikacija ili ciljnih patogena ne bi se odnosile na sigurnost ciljnih životinja.

Primjena minimalne doze od 10, 12 ili 20 mg/kg tjelesne težine u različitim ciljnim vrsta životinja ne bi predstavljala nikakav razlog za zabrinutost u pogledu sigurnosti ciljnih životinja.

Dostupna ispitivanja sigurnosti ciljnih životinja obuhvaćala su pojedinačne injekcije do 40 mg/kg i ponovljene primjene od 30 mg/kg u goveda, ponovljene primjene od 30 mg/kg tjelesne težine tijekom pet dana u ovaca i od 60 mg/kg tijekom pet dana u svinja, pasa i mačaka bez velikih štetnih učinaka. Kad je riječ o konjima, ispitivanja sigurnosti obuhvatila su ponovljene primjene do 60 mg/kg tijekom pet dana s prijavljenim samo blagim i prolaznim štetnim učincima za tu dozu.

Dostupni podatci o sigurnosti ciljnih životinja obuhvaćali su intervale liječenja u trajanju od 24 sata za veterinarske lijekove s kratkotrajnim djelovanjem u svim ciljnim životinjskim vrstama te 72 sata za formulacije u goveda i svinja za prokain benzilpenicilin s dugotrajnim djelovanjem.

Smatra se da provedba liječenja u trajanju od 3 do 7 dana ne predstavlja sigurnosni rizik za ciljne životinje. S jedne strane, vrlo je malo vjerojatno da bi primjena veterinarskog lijeka tijekom sedam dana uzrokovala teške nuspojave jer u ispitivanjima s primjenom dvostruke doze tijekom pet dana nisu zabilježeni nikakvi štetni učinci. S druge strane, neki su veterinarski lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin odobreni već desetljećima za liječenje od sedam dana i dulje, pri čemu izvješćivanjem o farmakovigilanciji nisu otkriveni znatni nerazmjerni rizici.

Trajanje liječenja i doziranje ne utječu na sigurnost na mjestu primjene injekcije jer se lokalne reakcije mogu pojaviti već nakon prve injekcije i nisu povezane s primijenjenom dozom. To je dokazano u dvama ispitivanjima na govedima uz ograničenje injekcijskog volumena po mjestu primjene injekcije na 20 ml i u kojima je došlo do lokalnih reakcija kod životinja liječenih s 20 mg/kg koje su uglavnom primile jednu ili dvije injekcije, kao i kod životinja liječenih s 40 mg/kg koje su uglavnom primile tri ili četiri injekcije.

Međutim, kako bi se uzeli u obzir sistemski toksični učinci kod prašćića, koji su prolazni, ali se mogu smatrati potencijalno smrtonosnima, posebno u višim dozama, CVMP je preporučio da se povezano upozorenje uvrsti u odjeljak 3.6. sažetka opisa svojstava lijeka (QRD predložak v9.0)/4.6. (QRD predložak v8.2) i odgovarajući dio upute o lijeku.

Utjecaj na rizik od razvoja antimikrobne rezistencije

Primjena upozorenja u pogledu stanja osjetljivosti ciljnih patogena u informacijama o lijeku i brisanje otpornih ciljnih patogena u skladu s prethodno navedenim preporukama imat će pozitivan učinak na rizik od razvoja antimikrobne otpornosti. Skretanje pozornosti u informacijama o lijeku na specifične patogene s već nesigurnim stanjem osjetljivosti za koje bi primjena prokain benzilpenicilina mogla dovesti do nedostatka kliničke učinkovitosti pomoći će veterinarima u donošenju odluka o liječenju u skladu s razboritom uporabom.

Primjena donje granice doze u skladu s pristupom koji je detaljno objašnjen u poglavlju o doziranju i intervalu liječenja pridonosi smanjenju rizika od razvoja antimikrobne otpornosti. Uklanjanje doza ispod pojedinačnih pragova za koje nije dokazana učinkovitost, čak i za najosjetljivije ciljne patogene u različitim ciljnim vrstama, predstavljalo bi znatno poboljšanje u pogledu rizika od antimikrobne otpornosti.

Osim toga, brisanje intervala liječenja u trajanju od 48 sati za ciljne vrste osim konja dodatno je poboljšanje kako bi se smanjio rizik od antimikrobne otpornosti. Osiguravanjem odgovarajućih intervala doziranja vjerojatnije je da će se tijekom dovoljno dugog razdoblja postići relevantne koncentracije u tkivu iznad MIK-a.

Smatra se da je rizik od razvoja rezistencije smanjen za provedbu liječenja u trajanju od 3 do 7 dana. Prvo, rizik od razvoja antimikrobne otpornosti nakon neuspješnog prekratkog liječenja sveo bi se na najmanju moguću mjeru. Osim toga, spriječile bi se produljene terapije dulje od 7 dana kojima se povećava unos antimikrobnih sredstava u okoliš i, primjerice, u otpadne vode, što potiče razvoj rezistencije. Također, produljeno liječenje koje je potrebno zbog smanjene osjetljivosti tretiranih patogena pogoduje razvoju antimikrobne otpornosti, pa bi trajanje liječenja uvijek trebalo biti ograničeno na najmanju moguću mjeru.

Omjer koristi i rizika

Izravna terapijska korist

Benzilpenicilin je prvi izbor antibiotika uskog spektra koji pripada kategoriji D prema AMEG-u. Najaktivniji je protiv gram-pozitivnih bakterija i ima ograničenu aktivnost protiv gram-negativnih

bakterija. Veterinarski lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin u okviru ovog upućivanja desetljećima se upotrebljavaju u goveda, konja, ovaca, koza, svinja, pasa i mačaka kako bi se učinkovito liječio širok raspon infekcija uzrokovanih bakterijama koje su podložne benzilpenicilinu i utječu na različite organske sustave.

Dodatne koristi

Veterinarski lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin imaju dobar prag tolerancije i uzrokuju uglavnom blage lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije te nema ozbiljnih sistemskih štetnih događaja kod ciljnih životinja.

Antimikrobna otpornost na benzilpenicilin detaljno je opisana. Međutim, nekoliko ciljnih patogena, posebice gram-pozitivne bakterije, i dalje su osjetljive na benzilpenicilin.

Procjena rizika

Kvaliteta i sigurnost korisnika nisu bile obuhvaćene područjem primjene ovog postupka upućivanja te stoga nisu posebno ocijenjene.

Za neke lijekove uključene u ovaj postupak upućivanja utvrđen je rizik koji ukazuje na neprimjeren režim doziranja, tj. nedovoljne doze, prekratko i predugo trajanje liječenja te predugačke intervale liječenja povezane s njihovim indikacijama.

Rizik od neodgovarajućeg režima doziranja povezan je s povećanim rizikom od razvoja antimikrobne rezistencije. U odnosu na potonje, prepoznati su specifični ciljni patogeni koji pokazuju stečenu rezistenciju, nisku osjetljivost ili čak inherentnu rezistenciju.

Osim toga, utvrđene su indikacije koje nisu u skladu s trenutačnim znanstvenim spoznajama.

Osim sistemskih toksičnih učinaka na praščiće, nisu utvrđeni drugi rizici za zdravlje ciljnih životinja.

Utvrđen je mogući rizik za sigurnost potrošača u pogledu razdoblja karencije za one lijekove za koje je trajanje liječenja produljeno do 7 dana.

Veterinarski lijekovi koji se upotrebljavaju u mačaka, pasa, konja, koza i većine indikacija za ovce, izloženost okolišu je niska i stoga se ne očekuje rizik za okoliš. Zbog veće izloženosti teoretski bi mogao postojati potencijalni rizik za okoliš za lijekove koji se primjenjuju u goveda, svinja i za interdigitalnu flegmonu u ovaca.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Rizici povezani s djelotvornošću i razvojem antimikrobne rezistencije ublažit će se prilagodbom minimalne granice doziranja na 10 mg/kg tjelesne težine kod goveda, ovaca, koza i svinja, 12 mg/kg tjelesne težine kod konja, 20 mg/kg tjelesne težine kod pasa i mačaka te brisanjem 48-satnih intervala doziranja za sve ciljne vrste životinja osim konja i za konje ako su doze manje od 20 mg/kg tjelesne težine, kao i usklađivanjem trajanja liječenja na 3 do 7 dana za sve lijekove.

Dodatne mjere upravljanja rizikom su brisanje nekih indikacija i nekoliko ciljnih patogena, kao i uključivanje upozorenja u informacije o lijeku kako bi se naznačila rezistencija ili smanjena osjetljivost u određenim ciljnim patogenima.

Indikacije i ciljne patogene koji nisu u skladu s trenutačnim znanstvenim spoznajama ili sadašnjom nomenklaturom treba preformulirati ili izbrisati.

Rizik u pogledu sigurne primjene u praščića ublažit će se uključivanjem upozorenja u informacije o lijeku.

Rizik za potrošače kada je maksimalno trajanje liječenja usklađeno na 7 dana kontrolirat će se dodavanjem drugog razdoblja karenije za jestiva tkiva. Prvo razdoblje karenije predstavlja već utvrđeno razdoblje za prvotno odobreno trajanje liječenja, dok je drugo razdoblje primjenjivo za produljenje trajanja liječenja s 3 ili 5 dana na 7 dana te je obilježeno dodatnim sigurnosnim rasponom od 2 dana. Nadalje, CVMP je odlučio da nije potrebno mijenjati razdoblja karenije za mlijeko kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Budući da rizik za okoliš nije procijenjen u okviru ovog postupka upućivanja jer neki lijekovi već postoje na tržištu s trajanjem liječenja od 7 dana ili dulje i bez dokazanog sigurnosnog rizika, neće biti uključene dodatne mjere za smanjenje rizika radi zaštite okoliša. Sve mjere za smanjenje rizika u postojećim lijekovima i dalje će postojati.

Procjena ukupnog omjera koristi i rizika

Lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin koji se ubrizgavaju smatraju se djelotvornim lijekovima protiv različitih skupina bolesti koje uzrokuju osjetljive bakterije u ciljnim vrstama goveda, ovaca, koza, konja, svinja, pasa i mačaka. Benzilpenicilin je antibiotik kategorije D prema AMEG-u koji bi se trebao primjenjivati kao prva linija liječenja kad god je to moguće.

Kao i kod bilo kojeg drugog antibiotika, benzilpenicilin treba primjenjivati razborito i samo kada je to medicinski potrebno. Nadalje, potrebno je izbjegavati svaku nepotrebnu primjenu, pretjerano duga razdoblja liječenja i nedovoljno doziranje, kako je naveo AMEG.

Procjena doziranja, intervala doziranja i trajanja liječenja pokazala je za neke lijekove na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja, preniske doze, prekratko, kao i predugo trajanje liječenja te preduge intervale liječenja. U skladu s tim, potrebno je prilagoditi režim doziranja tih lijekova kako bi se osigurala učinkovita primjena predloženih indikacija te istodobno smanjio rizik od razvoja antimikrobne rezistencije. Osim toga, potrebno je revidirati indikacije veterinarskih lijekova, posebno s obzirom na trenutačno stanje osjetljivosti ciljnih patogena.

Trajanje liječenja dodatno je procijenjeno s obzirom na rizike za sigurnost ciljnih životinja, okoliš i sigurnost potrošača glede razdoblja karenije. Omjer koristi i rizika ostaje nepromijenjen u smislu sigurnosti ciljnih životinja i okoliša. U pogledu razdoblja karenije, predložena su dodatna razdoblja karenije za jestiva tkiva, kao i održavanje trenutačno odobrenih razdoblja karenije za mlijeko, čime se jamči sigurnost potrošača.

Zaključak o omjeru koristi i rizika

Nakon razmatranja razloga za upućivanje i podataka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CVMP je zaključio da je za predmetne lijekove ukupni omjer koristi i rizika i dalje pozitivan, podložen preporučenim izmjenama navedenima u informacijama o lijeku (vidjeti Prilog III.).

Razlozi za izmjenu informacija o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku)

Budući da:

- CVMP je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 82. Uredbe (EU) 2019/6 za veterinarske lijekove koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jednu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju za intramuskularne i potkožne putove primjene.
- CVMP je pregledao dostupne podatke koji opisuju indikacije, doziranje (uključujući interval doziranja), trajanje liječenja, depleciju rezidua, rizik za okoliš, sigurnost ciljnih životinja i rizik za antimikrobnu otpornost za javno zdravlje.

- CVMP je utvrdio da su veterinarski lijekovi koji sadrže prokain benzilpenicilin odobreni već desetljećima u sklopu prethodnih regulatornih i znanstvenih okvira.
- CVMP je uzeo u obzir da je prokain benzilpenicilin antimikrobno sredstvo s uskim spektrom djelovanja i širokom sigurnosnom primjenom koji je i dalje općenito djelotvoran protiv niza uobičajenih bolesti u životinja koje se koriste za proizvodnju hrane. CVMP smatra da je važno veterinarima koji obavljaju djelatnost osigurati potrebne alate za pravilnu primjenu prokain benzilpenicilina kao antimikrobika, u skladu s preporukama, smjernicama i nacionalnim politikama AMEG-a.
- S obzirom na prethodno navedena razmatranja i na temelju dostupnih podataka, CVMP je zaključio da je potrebno revidirati indikacije i režime doziranja (stopa doziranja i trajanje liječenja) predmetnih veterinarskih lijekova.
- Za lijekove čiji je režim doziranja izmijenjen, CVMP je zaključio da razdoblja karencije za meso i iznutrice liječenih životinja treba također revidirati dodavanjem sigurnosnog raspona od 2 dana kako bi se osigurala sigurnost potrošača. CVMP smatra da razdoblja karencije za mlijeko već pružaju dovoljno jamstvo sigurnosti potrošača i da ih nije potrebno mijenjati.
- CVMP smatra da je korisno uključiti dodatne informacije u informacije o veterinarskom lijeku u pogledu načina djelovanja prokain benzilpenicilina i trenutačne osjetljivosti ciljnih patogena kako bi se poboljšala učinkovita primjena predmetnih veterinarskih lijekova za posebne indikacije.

Mišljenje CVMP-a

Slijedom toga, CVMP smatra da omjer koristi i rizika veterinarskih lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jedinu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju za intramuskularnu i supkutanu primjenu ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o veterinarskom lijeku kako je opisano u Prilogu III.

Stoga je CVMP preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet veterinarskih lijekova koji sadrže prokain benzilpenicilin kao jedinu djelatnu tvar u obliku suspenzije za injekciju.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku ishod su postupka upućivanja.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku

Postojeće informacije o lijeku izmjenjuju se (umetanje, zamjena ili brisanje teksta prema potrebi) kako bi odražavale dogovoreni tekst naveden u nastavku, samo za intramuskularne i supkutane putove primjene.

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja (QRD predložak v9.0) / **4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste** (QRD predložak v8.2)

Izbrisati sljedeće patogene ako se primjenjuje:

Sve vrste koje pripadaju redu Enterobacterales, posebno bakterije *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., posebno *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste koje pripadaju skupini *Staphylococcus intermedius*, posebno *S. intermedius* i *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. koji proizvodi beta-laktamazu.

Izbrisati ako se primjenjuje:

- Svaka indikacija za salmonelozu.

- „Ždrebećak” u svim ciljnim životinjskim vrstama osim konja.

- „Zaostala posteljica” u svim ciljnim životinjskim vrstama osim konja.

Zamijeniti ako se primjenjuje:

- „*Staphylococcus aureus* (otporan na penicilin G)” s „*Staphylococcus aureus*”.

- „Zaostala posteljica” s „Sprečavanje akutnog septičkog metritisa uzrokovanog zadržanim membranama fetusa” u konja.

Izmijeniti sljedeću nomenklaturu ako se primjenjuje:

„*Glaesserella parasuis*” umjesto „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” umjesto „*Pasteurella haemolytica*”.

„*Trueperella pyogenes*” umjesto „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”,

„*Corynebacterium pyogenes*”.

3.4 Posebna upozorenja (QRD predložak v9.0) / **4.4. Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu** (QRD predložak v8.2)

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove:

Nakon apsorpcije benzilpenicilin slabo prodire u biološke membrane (npr. krvno-moždanu barijeru) jer je ioniziran i slabo topljiv u lipidima. Primjena lijeka za liječenje meningitisa ili infekcija središnjeg živčanog sustava uzrokovanih, primjerice, bakterijama *Streptococcus suis* ili *Listeria monocytogenes* možda nije učinkovita. Nadalje, benzilpenicilin slabo prodire u stanice sisavaca i stoga ovaj lijek može imati slab učinak u liječenju unutarstaničnih patogena, npr. *Listeria monocytogenes*.

Dodati sljedeći tekst, ako se primjenjuje, uzimajući u obzir ciljne patogene odobrene u ciljnim vrstama u okviru pojedinačnih odobrenja za stavljanje u promet:

Za sljedeće bakterije prijavljene su povećane vrijednosti MIK-a ili bimodalni distribucijski profili koji upućuju na stečenu otpornost:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. koji uzrokuju MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u svinja
- *Fusobacterium necrophorum* koji uzrokuje metritis i *Mannheimia haemolytica* (samo u nekim državama članicama), kao i *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u goveda
- *S. aureus*, koagulaza negativni *Staphylococci* i *Enterococcus* spp. u pasa
- *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u mačaka.

Primjena veterinarskih lijekova može dovesti do nedostatka kliničke učinkovitosti u liječenju infekcija uzrokovanih tim bakterijama.

3.6 Nuspojave (QRD predložak v9.0) / **4.6. Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)** (QRD predložak v8.2)

Za sve veterinarske lijekove odobrene za primjenu u prašćića dodati sljedeći tekst:

Prolazni sistemski toksični učinci opaženi su u prašćića, koji mogu biti potencijalno smrtonosni, posebice pri višim dozama.

3.9 Putovi primjene i doziranje (QRD predložak v9.0) / **4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene** (QRD predložak v8.2)

Postojeću preporuku o trajanju liječenja za sve veterinarske lijekove zamijeniti sljedećom izjavom:

Liječenje traje od 3 do 7 dana.

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove:

Potrebno je odabrati odgovarajuće trajanje liječenja na temelju kliničkih potreba i individualnog oporavka liječene životinje. Trebalo bi razmotriti dostupnost ciljnog tkiva i karakteristike ciljnog patogena.

Izbrisati svako upućivanje na 48-satni interval liječenja ako se primjenjuje:

- kod drugih ciljnih životinjskih vrsta osim konja
- u konja, ako su doze manje od 20 mg/kg tjelesne težine.

U slučajevima kada su odobrene niže doze, donju granicu doze zamijeniti s:

10 mg/kg tjelesne težine u goveda, ovaca, koza i svinja

12 mg/kg tjelesne težine u konja

20 mg/kg tjelesne težine u pasa i mačaka.

Posebne preporuke za doze veće od prethodno navedenih, a raspone doza treba zadržati.

3.12 Razdoblja karencije (QRD predložak v9.0) / **4.11 Razdoblje(a) karencije** (QRD predložak v8.2)

Razdoblja karencije za meso i iznutrice treba izmijeniti kako slijedi:

[Vrste]

Meso i iznutrice: x dana^[1] za trajanje liječenja <3 dana> <3-5 dana>^[2]

y dana^[3] za vrijeme trajanja liječenja <4-7 dana> <6-7 dana>^[4]

^[1] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima

^[2] prvotno odobreno trajanje liječenja

^[3] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima + sigurnosni raspon od 2 dana

^[4] produljeno trajanje liječenja s 3 ili 5 dana na 7 dana

[tekst]: Informacije koje je potrebno ispuniti

<tekst>: Opcije koje treba odabrati prema potrebi

4.2 Farmakodinamika (obrazac QRD v9.0) / **5.1. Farmakodinamična svojstva** (obrazac QRD v8.2)

Potrebno je dodati sljedeći tekst za sve veterinarske lijekove:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, većina *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. i *Pseudomonas* spp. te *Staphylococcus* spp. koje proizvode beta-laktamaze otporni su.

Izbrisati ako se primjenjuje:

Sve ciljne bakterije koje su prisutne u ovom dijelu, ali nisu navedene u indikaciji.

Izbrisati sljedeće patogene ako se primjenjuje:

Sve vrste koje pripadaju redu Enterobacterales, posebno bakterije *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., posebno *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste koje pripadaju skupini *Staphylococcus intermedius*, posebno *S. intermedius* i *S.*

pseudintermedius

Staphylococcus spp. koji proizvodi beta-laktamazu.

Zamijeniti ako se primjenjuje:

„*Staphylococcus aureus* (otporan na penicilin G)” s „*Staphylococcus aureus*”.

Izmijeniti sljedeću nomenklaturu ako se primjenjuje:

„*Glaesserella parasuis*” umjesto „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” umjesto „*Pasteurella haemolytica*”.

„*Trueperella pyogenes*” umjesto „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”,

„*Corynebacterium pyogenes*”.

B. Označivanje

Vanjsko pakiranje

7. RAZDOBLJA KARENCIJE (QRD predložak v9.0) / 8. RAZDOBLJE(A) KARENCIJE (QRD predložak v8.2)
--

Razdoblja karencije za meso i iznutrice treba izmijeniti kako slijedi:

[Vrste]

Meso i iznutrice: x dana^[1] za trajanje liječenja <3 dana> <3-5 dana>^[2]
y dana^[3] za vrijeme trajanja liječenja <4-7 dana> <6-7 dana>^[4]

^[1] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima

^[2] prvotno odobreno trajanje liječenja

^[3] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima + sigurnosni raspon od 2 dana

^[4] produljeno trajanje liječenja s 3 ili 5 dana na 7 dana

[tekst]: Informacije koje je potrebno ispuniti

<tekst>: Opcije koje treba odabrati prema potrebi

Unutarnje pakiranje

5. RAZDOBLJA KARENCIJE (QRD predložak v9.0) / 5. RAZDOBLJE(A) KARENCIJE (QRD predložak v8.2)
--

Razdoblja karencije za meso i iznutrice treba izmijeniti kako slijedi:

[Vrste]

Meso i iznutrice: x dana^[1] za trajanje liječenja <3 dana> <3-5 dana>^[2]
y dana^[3] za vrijeme trajanja liječenja <4-7 dana> <6-7 dana>^[4]

^[1] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima

^[2] prvotno odobreno trajanje liječenja

^[3] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima + sigurnosni raspon od 2 dana

^[4] produljeno trajanje liječenja s 3 ili 5 dana na 7 dana

[tekst]: Informacije koje je potrebno ispuniti

<tekst>: Opcije koje treba odabrati prema potrebi

C. Uputa o lijeku

4. Indikacije za primjenu (QRD predložak v9.0) / 4. INDIKACIJA(E) (QRD predložak v8.2.)

Izbrisati sljedeće patogene ako se primjenjuje:

Sve vrste koje pripadaju redu Enterobacterales, posebno bakterije *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., posebno *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Vrste koje pripadaju skupini *Staphylococcus intermedius*, posebno *S. intermedius* i *S.*

pseudintermedius

Staphylococcus spp. koji proizvodi beta-laktamazu.

Izbrisati ako se primjenjuje:

- Svaka indikacija za salmonelozu.

- „Ždrebećak” u svim ciljnim životinjskim vrstama osim konja.

- „Zaostala posteljica” u svim ciljnim životinjskim vrstama osim konja.

Zamijeniti ako se primjenjuje:

- „*Staphylococcus aureus* (otporan na penicilin G)” s „*Staphylococcus aureus*”.
- „Zaostala posteljica” s „Sprečavanje akutnog septičkog metritisa uzrokovanog zadržanim membranama fetusa” u konja.

Izmijeniti sljedeću nomenklaturu ako se primjenjuje:

- „*Glaesserella parasuis*” umjesto „*Haemophilus parasuis*”.
- „*Mannheimia haemolytica*” umjesto „*Pasteurella haemolytica*”.
- „*Trueperella pyogenes*” umjesto „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”, „*Corynebacterium pyogenes*”.

6. Posebna upozorenja (QRD predložak v9.0) / **12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)** (QRD predložak v8.2)

Posebna upozorenja: (Obrazac QRD v9.0) / Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu: (QRD predložak v8.2)

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove:

Nakon apsorpcije benzilpenicilin slabo prodire u biološke membrane (npr. krvno-moždanu barijeru) jer je ioniziran i slabo topiv u lipidima. Primjena lijeka protiv meningitisa ili infekcija središnjeg živčanog sustava uzrokovanih, primjerice, bakterijama *Streptococcus suis* ili *Listeria monocytogenes* možda nije učinkovita. Nadalje, benzilpenicilin slabo prodire u stanice sisavaca, stoga ovaj lijek može imati slab učinak u liječenju unutarstaničnih patogena, npr. *Listeria monocytogenes*.

Dodati sljedeći tekst, ako se primjenjuje, uzimajući u obzir ciljne patogene odobrene u ciljnim vrstama u okviru pojedinačnih odobrenja za stavljanje u promet:

Za sljedeće bakterije prijavljene su povećane vrijednosti MIK-a ili bimodalni distribucijski profili koji upućuju na stečenu otpornost:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. koji uzrokuju MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u svinja
- *Fusobacterium necrophorum* koji uzrokuje metritis i *Mannheimia haemolytica* (samo u nekim državama članicama), kao i *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u goveda
- *S. aureus*, koagulaze negativni *Staphylococci* i *Enterococcus* spp. u pasa
- *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u mačaka.

Primjena veterinarskog lijeka može dovesti do nedostatka kliničke učinkovitosti u liječenju infekcija uzrokovanih tim bakterijama.

7. Štetni događaji (QRD predložak v9.0) / **6. NUSPOJAVE** (QRD predložak v8.2)

Dodati sljedeći tekst za sve veterinarske lijekove odobrene za primjenu u prašćića:

Prolazni sistemski toksični učinci opaženi su u prašćića, koji mogu biti potencijalno smrtonosni, posebice pri višim dozama.

8. Doziranje za svaku vrstu, putovi i način primjene (obrazac QRD v9.0) / **8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(OVI) I NAČIN PRIMJENE** (QRD predložak v8.2)

Postojeću preporuku o trajanju liječenja za sve veterinarske lijekove zamijeniti sljedećom izjavom:

Liječenje traje od 3 do 7 dana.

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove:

Potrebno je odabrati odgovarajuće trajanje liječenja na temelju kliničkih potreba i individualnog oporavka liječene životinje. Trebalo bi razmotriti dostupnost ciljnog tkiva i karakteristike ciljnog patogena.

Izbrisati svako upućivanje na 48-satni interval liječenja ako se primjenjuje:

- kod drugih ciljnih životinjskih vrsta osim konja
- u konja, ako su doze manje od 20 mg/kg tjelesne težine.

U slučajevima kada su odobrene niže doze, donju granicu doze zamijeniti s:

10 mg/kg tjelesne težine u goveda, ovaca, koza i svinja

12 mg/kg tjelesne težine kod konja

20 mg/kg tjelesne težine u pasa i mačaka.

Posebne preporuke za doze veće od prethodno navedenih, a raspone doza treba zadržati.

10. Razdoblja karencije (QRD predložak v9.0) / **10. RAZDOBLJE(A) KARENCIJE** (QRD predložak v8.2)

Razdoblja karencije za meso i iznutrice treba izmijeniti kako slijedi:

[Vrste]

Meso i iznutrice: x dana^[1] za trajanje liječenja <3 dana> <3-5 dana>^[2]

y dana^[3] za vrijeme trajanja liječenja <4-7 dana> <6-7 dana>^[4]

^[1] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima

^[2] prvotno odobreno trajanje liječenja

^[3] prvotno odobreno razdoblje karencije u danima + sigurnosni raspon od 2 dana

^[4] produljeno trajanje liječenja s 3 ili 5 dana na 7 dana

[tekst]: Informacije koje je potrebno ispuniti

<tekst>: Opcije koje treba odabrati prema potrebi