

**ALLEGATO I: LISTA DEI NOMI DEI PRODOTTI MEDICINALI PER USO VETERINARIO A BASE DI PENICILLINA BENZATINA
DESTINATI AD ANIMALI DA PRODUZIONE ALIMENTARE E TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI DELL'UNIONE EUROPEA, ISLANDA E NORVEGIA**

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Austria	Duphaphen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Belgio	Peni-Kel L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Kela Laboratória N.V.	St Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Retardpen	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	V.M.D. N.V.	Berendonk 74 B-2370 Arendonk Belgium
	Emdopen 150+150 L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine hydrochloride 20 mg/ml	Emdoka bvba	J. Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium
	Duplocilline L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet Belgium	Raghen Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphaphen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Danimarca	Duplocillin Vet	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International bv	Wim de Körverstraat 35, P.O. Box 31 NL-5830 AA - Boxmeer The Netherlands
Finlandia	Duplocillin LA vet inj (150 mg/ml)	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet Oy	Tuupakantie 7 A FIN-01740 Vantaa Finland

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Francia	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Germania	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripin Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Grecia	Fatromiycine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Irlanda	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Italia	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	<u>Liquicil 5 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 20 + 20:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 50 + 50:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Italia (cont.)	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	<u>Strength 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml <u>Strength 3 + 2.5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml <u>Strength 6 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	<u>Flacone 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 3 + 3:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 6 + 6:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 10 + 10:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Italia (cont.)	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Lussemburgo	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphacen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Paesi Bassi				
Portogallo	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Portogallo (cont.)	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Spagna	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypiridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Spagna (cont.)	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Svezia				
Regno Unito	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland

Stato Membro	Denominazione commerciale	Dosaggio	Nome dell'Azienda	Indirizzo
Islanda	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Norvegia				

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA SOSPENSIONE DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1. Introduzione

La benzilpenicillina è un antibiotico battericida con uno spettro di attività contro la gran parte dei batteri Gram-positivi, dei cocchi Gram-negativi e di altri batteri Gram-negativi, degli spirocheti e degli Actinomiceti. Non è attiva, invece, contro i ceppi produttori di penicillinasi. In genere, le concentrazioni inibenti minime (MIC) di benzilpenicillina sono basse. Le MIC *in vitro* per gli organismi sensibili sono comprese tra 0,06 µg/ml e 0,125 µg/ml. I batteri Gram-positivi sono più sensibili dei batteri Gram-negativi. L'azione battericida della benzilpenicillina è tempo-dipendente (concentrazione-indipendente). Pertanto, i livelli serici oltre il breakpoint devono essere mantenuti per una proporzione significativa dell'intervallo di dosaggio.

Il 3 ottobre 2001 le autorità sanitarie irlandesi hanno presentato all'EMA un deferimento ai sensi dell'articolo 20 della direttiva 81/851/CEE del Consiglio e successive modifiche, in merito alle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali veterinari contenenti formulazioni iniettabili di (benzil)penicillina benzatina destinate a specie da produzione alimentare. In seguito a una decisione delle autorità sanitarie irlandesi di sospendere in Irlanda le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti iniettabili a rilascio lento contenenti benzilpenicillina benzatina, essendo stato dimostrato che nei tessuti (siti di iniezione) degli animali trattati la (benzil)penicillina residuava sopra la soglia massima anche oltre il periodo di sospensione, è stato chiesto al CVMP di dire se, considerati i dati e la letteratura disponibili sulla deplezione dei residui di benzilpenicillina benzatina somministrata per iniezione, il periodo di sospensione dovesse essere esteso, nell'interesse della comunità, per salvaguardare la sicurezza dei consumatori.

2. Determinazione degli MRL per la penicillina

Alcuni casi di reazioni allergiche nell'uomo a seguito dell'ingestione di cibi contenenti residui di penicillina sono stati rilevati dal comitato congiunto FAO/OMS di esperti sugli additivi alimentari (JECFA). Nella letteratura pubblicata sono riportati altri casi, non esaminati dal JECFA, da cui emerge che i residui di penicillina hanno provocato reazioni allergiche nei consumatori, con esiti anche gravi.

Nel fissare i limiti massimi di residui per le penicilline il CVMP ha adottato lo stesso approccio utilizzato dal JECFA. Essendo venuto a conoscenza di casi di reazioni allergiche anche a fronte dell'ingestione di dosi estremamente basse, il JECFA aveva raccomandato di limitare il più possibile l'assunzione giornaliera di benzilpenicillina attraverso il cibo, mantenendola in ogni caso al di sotto dei 30 µg. Il CVMP ha fissato le quantità massime di residui in modo tale che l'assunzione attraverso il cibo da parte dei consumatori non eccedesse la soglia dei 30 µg. Perciò, le quantità massime di residui determinate dal CVMP equivalevano a 50 µg/kg per i tessuti commestibili. La raccomandazione si fondava sui risultati di studi condotti sull'uomo; il JECFA, tuttavia, era a conoscenza del fatto che questa dose giornaliera accettabile (ADI) non eliminava del tutto il rischio per i soggetti particolarmente sensibili. Pertanto, nel caso della benzilpenicillina, per l'ADI non ci si è basati su una dose senza effetto sull'animale individuata in uno studio di lungo termine nelle specie più sensibili, che costituisce la procedura più frequentemente utilizzata per la fissazione dell'ADI e che rispecchierebbe l'esposizione alla sostanza per tutto l'arco della vita, ma si è adottato un procedimento che consiste nel registrare gli effetti allergici acuti della benzilpenicillina nell'uomo, considerati il fattore più importante nella valutazione della sicurezza della benzilpenicillina.

3. Studi sulla deplezione dei residui

Gli studi sulla deplezione dei residui nei bovini condotti prima del 1990 utilizzavano saggi biologici non convalidati. I residui, infatti, venivano estratti dai tessuti mediante sistemi acquosi anziché a base di solvente. Le procedure non prevedevano una fase di deproteinazione né un sistema per idrolizzare la benzilpenicillina benzatina in benzilpenicillina. Probabilmente, quindi, i residui venivano sottostimati. Nonostante tali carenze, nel sito di iniezione erano stati rilevati in uno studio residui fino a 246 µg/kg dopo il dosaggio e in un altro studio residui fino a 678 µg/kg a 56 giorni di distanza dall'ultima somministrazione di un preparato commerciale. Una volta individuati i problemi associati con i saggi biologici, sono stati condotti nuovi studi utilizzando tecniche analitiche più appropriate. Uno studio ha consentito di rilevare residui fino a 2270 µg/kg (oltre 45 volte la quantità massima (MRL) di 50 µg/kg) nel tessuto del sito di iniezione all'ultimo tempo preso in esame, ossia 42 giorni dopo il trattamento. Un altro studio ha fatto registrare valori fino a 643 µg/kg (oltre 12 volte la quantità massima) nel sito di iniezione all'ultimo tempo preso in esame, ossia 50 giorni dopo il trattamento. Le concentrazioni di residui nel sito di iniezione variavano notevolmente da animale ad animale; di conseguenza, in alcuni studi non si manifestavano diminuzioni dipendenti dal tempo nelle concentrazioni di residui. Nessuno degli studi disponibili può essere utilizzato come punto di riferimento per la determinazione di periodi di sospensione nei bovini.

Gli studi sulla deplezione dei residui effettuati sui suini prima del 1990 utilizzavano saggi biologici non convalidati. I residui venivano estratti dai tessuti mediante sistemi acquosi anziché a base solvente e le procedure non prevedevano una fase di deproteinazione né un sistema per idrolizzare la benzilpenicillina benzatina in benzilpenicillina. Probabilmente, quindi, i residui venivano sottostimati. Nonostante tali carenze, nel sito di iniezione erano stati rilevati in uno studio residui superiori agli MRL di 50 µg/kg in un periodo esteso fino a comprendere l'ultimo tempo preso in esame (72 giorni). Gli studi condotti più di recente si sono avvalsi di una metodologia analitica appropriata. Uno studio ha consentito di rilevare residui fino a 122 µg/kg (più del doppio della quantità massima di 50 µg/kg) nel tessuto del sito di iniezione all'ultimo tempo preso in esame, ossia 35 giorni dopo il trattamento. Un altro studio ha fatto registrare valori fino a 279 µg/kg (oltre 5 volte la quantità massima) nel sito di iniezione all'ultimo tempo preso in esame, ossia 50 giorni dopo il trattamento. Inoltre, l'entità dei residui nel sito di iniezione variava notevolmente da animale ad animale. In alcuni studi le concentrazioni di residui non mostravano una tendenza netta a diminuire in base al tempo. Nessuno degli studi disponibili può essere utilizzato come punto di riferimento per la determinazione di periodi di sospensione nei suini.

Gli studi sulla deplezione dei residui condotti sugli ovini prima del 1990 mostrano le stesse carenze rispetto ai primi studi effettuati sui bovini e sui suini, ossia l'assenza di una procedura di estrazione soddisfacente nonché della fase di deproteinizzazione e l'uso di saggi biologici non convalidati. Per via di tali carenze, i residui rilevati nel tessuto del sito di iniezione erano alquanto variabili e persistenti. In uno studio i residui registrati nel tessuto del sito di iniezione dopo 42 giorni dal trattamento variavano da meno di 3 µg/kg a 40,260 µg/kg (oltre 800 volte la quantità massima). In uno studio più recente sono stati riportati valori di residui compresi tra 20,7 e 649 µg/kg (oltre 12 volte la quantità massima) a distanza di 35 giorni dal trattamento (ultimo tempo preso in esame). Nessuno degli studi disponibili può essere utilizzato come punto di riferimento per la determinazione di periodi di sospensione negli ovini.

Il CVMP non disponeva di dati sulla deplezione dei residui nelle altre specie (cavalli, capre e pollame) per le quali esistono autorizzazioni all'immissione in commercio.

Nessuno degli studi disponibili sulla deplezione dei residui ha confermato i tempi di sospensione attualmente applicati negli Stati membri ai prodotti contenenti benzilpenicillina benzatina somministrabili per iniezione.

4. Conclusioni e raccomandazioni

Per i prodotti autorizzati nell'Unione europea non esistono dati scientifici validi che confermino i periodi di sospensione dei farmaci veterinari a lunga azione per uso iniettabile a base di benzilpenicillina benzatina.

I dati presentati ai membri del CVMP dalle autorità nazionali degli Stati membri nonché i dati forniti dalla letteratura e i risultati degli studi sulla deplezione dei residui condotti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio indicano che i periodi di sospensione attualmente autorizzati non garantiscono un calo dei residui nei siti di iniezione sotto la quantità massima di 50 µg/kg fissata per la benzilpenicillina.

In assenza di dati adeguati per determinare periodi di sospensione appropriati è prudente presumere che i consumatori possono essere esposti a quantità di residui di benzilpenicillina superiori alle quantità massime in seguito all'assunzione di benzilpenicillina benzatina presente nelle formulazioni depot. Tali residui rappresentano un pericolo per i consumatori, soprattutto se suscettibili alla penicillina.

Considerati i dati e la letteratura disponibili sulla deplezione dei residui di benzilpenicillina somministrata per iniezione nella formulazione con benzatina, il CVMP è giunto alla conclusione che non è possibile fissare dei periodi di sospensione sulla base di tali informazioni.

Nel caso in cui non esistano medicinali autorizzati per una determinata patologia gli Stati membri possono autorizzare, in via eccezionale, soprattutto per evitare inutili sofferenze agli animali, la somministrazione a un animale o a un numero limitato di animali di un farmaco veterinario autorizzato nello Stato membro in questione per altre specie animali, purché la somministrazione sia fatta da un veterinario o sotto la sua diretta responsabilità. In tali circostanze il periodo di sospensione della carne non deve essere inferiore a 28 giorni. Il CVMP ha ritenuto che il periodo di sospensione precisato di 28 giorni non è adeguato a garantire che i residui presenti nel sito di iniezione siano eliminati fino a scendere sotto la quantità massima. Pertanto, se si deve autorizzare l'uso prolungato di tali prodotti negli animali da compagnia, deve esserci una controindicazione assoluta al loro impiego nelle specie da produzione alimentare.

Ai fini della presente procedura di deferimento è stato chiesto al CVMP di fornire un parere in merito al periodo di sospensione. Non è quindi stata effettuata una valutazione esaustiva dei dati disponibili riguardanti l'efficacia della benzilpenicillina benzatina. Il CVMP, tuttavia, ha notato che le concentrazioni di benzilpenicillina nel plasma erano subterapeutiche rispetto ai valori MIC *in vitro* raccolti per numerosi organismi. La rilevazione di concentrazioni plasmatiche subterapeutiche è considerata un fattore importante nello sviluppo della resistenza. Il CVMP ha pertanto ritenuto che, nell'eventualità in cui emergessero dati sulla deplezione dei residui tali da consentire di determinare un periodo di sospensione, l'efficacia dei prodotti in questione dovrebbe essere confermata per le dosi somministrate in tali studi sulla deplezione dei residui.

5. Raccomandazioni generali

Considerati i dati e la letteratura disponibili sulla deplezione dei residui di benzilpenicillina somministrata per via parenterale come formulazione con benzatina, il CVMP ha concluso che:

- non è possibile determinare un periodo di sospensione sulla base dei dati disponibili;
- i periodi di sospensione attualmente autorizzati non sono adatti a garantire una quantità di residui nel sito di iniezione inferiore alla quantità massima (MRL);
- i periodi di sospensione attualmente autorizzati non sono adatti a garantire che gli alimenti ottenuti da animali trattati con benzilpenicillina non contengano residui che possono costituire un pericolo alla salute del consumatore;
- devono essere sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i prodotti veterinari parenterali a base di benzilpenicillina benzatina destinati a specie da produzione alimentare;
- i riassunti delle caratteristiche del prodotto e la letteratura riguardante tutti i prodotti veterinari parenterali a base di benzilpenicillina benzatina indicati per animali da compagnia devono contenere una controindicazione assoluta all'impiego nelle specie da produzione alimentare.
- Il CVMP deve riesaminare i motivi della sospensione a distanza di un anno o non appena il Comitato riceve nuovi dati da valutare.