

I priedas
Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotų veterinarinių vaistų sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Austrija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Austrija	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Belgija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Belgija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Belgija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Belgija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Bulgarija	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Bulgarija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Bulgarija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Bulgarija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Bulgarija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, veršeliai, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Kroatija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspensija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Kipras	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės (suaugę)	Leisti į raumenis
Čekija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Čekija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės, šunys	Leisti į raumenis, po oda
Čekija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės (suaugę)	Leisti į raumenis
Čekija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda
Danija	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Danija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Danija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Danija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Danija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Danija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Danija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Danija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Estija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Estija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Estija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Estija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Estija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda
Suomija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Suomija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Suomija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen Vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Suomija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Suomija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Prancūzija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Prancūzija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Prancūzija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Prancūzija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai	Leisti į raumenis, į pieno liauką
Vokietija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės, šunys	Leisti į raumenis
Vokietija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Vokietija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Vokietija	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis
Vokietija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Vokietija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Vokietija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Vokietija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Graikija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Graikija	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Graikija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Graikija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Vengrija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Vengrija	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.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Vengrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Vengrija	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.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Vengrija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Islandija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Airija	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Airija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda
Airija	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Airija	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Airija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Italija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Italija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Latvija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Latvija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lietuva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lietuva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lietuva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lietuva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda
Liuksemburgas	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Liuksemburgas	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Liuksemburgas	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgïe	Deposil	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Liuksemburgas	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Liuksemburgas	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės (suaugę)	Leisti į raumenis
Norvegija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda, į pilvaplėvės ertmę, į sinovinę ertmę, į gimdos ertmę
Norvegija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Norvegija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Norvegija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lenkija	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Lenkija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Lenkija	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Lenkija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lenkija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos	Leisti į raumenis, po oda
Portugalija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Portugalija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Portugalija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Portugalija	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Portugalija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Rumunija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Rumunija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Rumunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Rumunija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Slovakija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Slovakija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės (suaugę)	Leisti į raumenis
Slovėnija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Slovėnija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Benzilpenicilino prokaino druska	297,7 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Ispanija	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Ispanija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyetable para bovino y porcino	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Ispanija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Ispanija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, nemaistini ai arkliai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Ispanija	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Ispanija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Švedija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, ožkos, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Švedija	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Švedija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Švedija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Švedija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Nyderlandai	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Šunys, katės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Šunys, katės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Šunys, katės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Benzilpenicilino prokaino druska	300,000 IU/ml	Injekcinė suspensija	Kiaulės, paršeliai, šunys, katės	Leisti į raumenis
Nyderlandai	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės (> 25 kg)	Leisti į raumenis
Nyderlandai	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Nyderlandai	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, avys, kiaulės, šunys, katės	Leisti į raumenis, po oda
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, arkliai, kiaulės	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuota s pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	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	Benzilpenicilino prokaino druska	300 mg/ml	Injekcinė suspensija	Galvijai, avys, kiaulės	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Benzilpenicilino prokaino druska	30% w/v	Injekcinė suspensija	Galvijai, kiaulės	Leisti į raumenis, po oda

II priedas
Mokslinės išvados ir pagrindas keisti vaisto informacinius dokumentus

Injekcinių suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Įžanga

Benzilpenicilino prokaino druska yra benzilpenicilino druska, priskiriama natūralių siauro veikimo spektro penicilinų (β laktamazei jautrių penicilinų, D kategorijos pagal AMEG klasifikaciją) grupei. Veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, jau kelis dešimtmečius plačiai naudojami gydant įvairias galvijų, arklių, avių, ožkų, kiaulių, šunų ir kačių infekcines ligas, kurias sukelia benzilpenicilinui jautrios bakterijos ir kurios pažeidžia, pvz., šlapimo, kvėpavimo takų ar reprodukcinę sistemą.

Tokie betalaktamų grupės antibiotikai kaip penicilinas neleidžia susiformuoti aktyviai augančių bakterijų ląstelių sienelėms, sutrikdydamas paskutinę peptidoglikano sintezės stadiją. Penicilinai turi baktericidinį poveikį, bet sukelia tik augančių bakterijų lizę. Veikdami gramteigiamas bakterijas, β -laktamai ne tik užkerta kelią galutiniam peptidoglikano kryžminių jungčių susijungimui, bet ir stimuliuoja lipoteicho rūgšties išsiskyrimą, taip sukeldami susinaikinimo reakciją, autoliziniams suskaidant peptidoglikaną.

Neseniai užbaigtų decentralizuotų procedūrų, kurios buvo pradėtos pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį, metu paaiškėjo, kad ES nesuderinta gydymo veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, trukmė.

Vokietija atkreipė dėmesį į tai, kad kelių ES registruotų injekcinių suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, atveju rekomenduojama gydymo trukmė yra 1–3 paros arba 3–5 paros, atliekant po vieną injekciją kas 24 valandas. Daugumą vaistų su benzilpenicilino prokaino druska, kurie buvo įregistruoti Vokietijoje pagal grynai nacionalines procedūras, nurodyta naudoti ne mažiau kaip 3 paros (atliekant injekcijas kas 24 valandas), nenustačius viršutinės ribos. Kai kurių vaistų atveju gydymą rekomenduojama tęsti dar dvi paros po to, kai išnyksta klinikiniai požymiai. Šie skirtumai dar labiau išryškėja dėl veterinarinių vaistų, kuriuos nurodyta naudoti ne ilgiau kaip 3, 4 arba 5 paros, kai kitais veterinariniais vaistais nurodyta gydyti ne trumpiau kaip 3 ar 4 paros.

Remiantis turimais duomenimis, 1–3 parų trukmės gydymas gali būti nebetinkamas siekiant veiksmingai gydyti gyvūnus pagal visas paraiškoje nurodytas indikacijas. Atsižvelgiant į paskelbtus mokslinius straipsnius (pvz., Smith *et al*, 1998¹; Scott *et al*, 2013²; Ordell *et al*, 2016³), kuriuose teigiama, kad minimali būtina gydymo trukmė yra 3 paros, bet tam tikrais atvejais gali reikėti ilgesnio gydymo, taip pat didėja susirūpinimas, kad trumpesnė nei 3 parų gydymo trukmė gali būti nepakankama. Tokių abejonių kyla dar ir dėl to, kad benzilpenicilinas yra nuo laiko priklausoma antimikrobinė medžiaga, t. y. pagrindinis farmakokinetinės ir farmakodinaminės analizės veiksnys yra %T>MIK (laiko dalis, kai viršijama mažiausia inhibitorinė koncentracija (MIK), t. y. laikotarpis, kuriuo koncentracija viršija tikslinių bakterijų MIK).

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 (liet. Įvairių antibiotikų palyginimas gydant karves, kurioms diagnozuotas toksinis pogimdyminis metritas). 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 (liet. 12 lėtine pūlinga pneumonija sergančių suaugusių galvijų klinikiniai požymiai, auskultacijos įrašai, ultrasonografinio tyrimo rezultatai ir atsakas į gydymą. Atskirų atvejų tyrimas). 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 (liet. Švedijos pieninių karvių ūminio pogimdyminio metrito atvejų išilginio pjūvio kohortinis tyrimas). Acta Vet Scand 58, 79 (2016).

Be to, keliuose leidiniuose pabrėžiama, kad gydant, pvz., *Leptospira* spp. (Ross ir Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli ir Oliver, 1999⁶) arba *Erysipelthrix rhusiopathae* (Kunesh, 1999⁷) sukeliamas infekcijas, gali reikėti 5 parų ar ilgesnės trukmės gydymo benzilpenicilino prokaino druska

Todėl Vokietija nusprendė, jog svarbu, kad gydymo trukmė būtų pakankamai ilga, siekiant užtikrinti veiksmingą veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, naudojimą ir išvengti nereikalingos atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizikos.

Kita vertus, Vokietija taip pat laikėsi nuomonės, kad būtina apriboti didžiausią gydymo trukmę iki mažiausios terapijos požūriu būtinų trukmės, kad būtų išvengta nereikalingo antibiotikų poveikio gyvūnams, taip pat sumažinti nepageidaujamo poveikio riziką, išvengti nereikalingos atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizikos ir užkirsti kelią bet kokiam nereikalingam penicilino patekimui į aplinką, dėl kurio neišvengiamai kiltų poveikio aplinkai ir vartotojui rizika.

Taigi, Vokietija nusprendė, kad, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą injekcinių suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, naudojimą ir išvengti nereikalingos atsparumo atsiradimo rizikos aplinkai ir vartotojui, būtina peržiūrėti tų veterinarinių vaistų dozavimo režimą (t. y. dozes ir gydymo trukmę kiekvienos rūšies paskirties gyvūnams).

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kad Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) galėtų įvertinti dozavimo režimą, reikėjo atsižvelgti į dar du aspektus: intervalą tarp dozių (kuris yra abipusiai susijęs su dozėmis ir yra labai svarbus naudojant tokią antimikrobinę medžiagą kaip penicilinas, kurio veiksmingumas priklauso nuo laiko, kurį viršijama MIK) ir pačius tikslinius patogenus, su kuriais kovojant turi būti taikomas tinkamas dozavimo režimas.

Keletas registruotojų pateikė savo bendrovių atliktų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis, taip pat duomenis apie tikslinių patogenų jautrumą benzilpenicilino prokaino druskai, farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK ir FD) modelius ir paskelbtus mokslinius straipsnius, siekdami pagrįsti dozavimo režimus, indikacijas ir bet koki poveikį atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymuisi, tikslinių gyvūnų saugumui, aplinkai ir vartotojui.

Kadangi su šia procedūra susiję vaistai įregistruoti jau ilgą laiką (nuo XX a. 7-ojo dešimtmečio) arba tai yra generiniai atitikmenys, duomenų buvo nedaug ir neretai jie buvo pasenę. Dėl turimų duomenų (lauko tyrimų, taip pat dozės nustatymo ir dozės patvirtinimo tyrimų) trūkumų, CVMP iš esmės turėjo pagrįsti benzilpenicilino prokaino druskos veiksmingumo vertinimą ikiklinikinių tyrimų duomenų rinkiniu (ypač farmakodinaminių ir farmakokinetinių tyrimų duomenimis). Vertinimas buvo atliekamas keturiais etapais.

1. Pirmiausia, taikant supaprastintą metodą, preliminariai pasirinktos pagrįstos tikslinės bakterijos ir indikacijos. Didžiausia koncentracija plazmoje, nustatyta atliekant farmakokinetinius tyrimus, naudota kaip pakaitinis kintamasis, siekiant įvertinti, ar susidaranti penicilino koncentracija bus pakankamai didelė, kad apimtų MIK vertes (t. y. ar $C_{max} > MIK$). Todėl buvo pasiūlyta iš indikacijų

⁴ Ross L., Rentko V. Leptospirosis (liet. Leptospirozė) 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 (liet. Laimo liga / boreliozė) 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 (liet. Stabligė, botulizmas ir emfizeminis karbunkulas) 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 (liet. Kiaulių raudonligė) in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition: pp 395-396, 1999.

sąrašo išbraukti tikslines bakterijas, kurių MIK nėra mažesnė už susidarančią C_{max} . Tais atvejais, kai didesnės MIK vertės arba dvimodis skirstinys parodė įgytą konkretių bakterijų atsparumą, šie tiksliniai patogenai nebuvo išbraukti iš indikacijų sąrašo, bet į veterinarinio vaisto aprašo 3.4 skyrių (QRD forma v.9) / 4.4 skyrių (QRD forma v.8.2) ir atitinkamą pakuotės lapelio skyrių buvo pasiūlyta įtraukti su tuo susijusį įspėjimą.

2. Tada, siekiant įvertinti dozes ir intervalus tarp injekcijų, taikant pasirinktą metodą, naudota 0,06 µg/ml koncentracijos plazmoje riba, rodanti jautriausius tikslinius patogenus, kuri turėtų būti susidariusi ne mažiau 50 % intervalo tarp dozių atitinkantį laiką ($50\%T > MIK$). Šis metodas taikytas siekiant nustatyti mažiausias dozes ir didžiausius intervalus tarp injekcijų, į kuriuos atsižvelgiant atmetos tos gydymo strategijos, kurios veikciausiai būtų neveiksmingos gydant net ir jautriausių bakterijų sukeltas infekcijas.
3. Trečiame etape, siekiant nustatyti gydymo trukmę, taikant pasirinktą metodą, daugiausia remtasi bendraisiais principais ir benzilpenicilino prokaino druskos veikimo būdu. Taip pat atsižvelgta į kelis atliktus klinikinius tyrimus, paskelbtus mokslinius straipsnius ir turimus su žmonėms skirtu vaistu susijusius duomenis. Buvo pasiūlyta suderinti mažiausia ir didžiausia gydymo trukmę, išlaikant pusiausvyrą tarp tikslo užtikrinti veiksmingą gydymą pagal daugelį indikacijų ir atsparumo išsivystymo rizikos, be kita ko, atsižvelgiant į apdairaus antimikrobinių medžiagų naudojimo principus.
4. Galiausiai, atsižvelgiant į siūlomus indikacijų sąrašo, dozavimo režimo ir gydymo trukmės pakeitimus, buvo apsvarstyti atitinkami maistiniams gyvūnams taikytini išlaukos laikotarpiai, galimas poveikis vaisto saugumui paskirties gyvūnams ir su procedūra susijusių vaistų rizikos aplinkai vertinimas. Taip pat buvo atsižvelgta į galimą poveikį atsparumo atsiradimo rizikai.

Indikacijos

Pagrindiniai informacijos šaltiniai, kuriais remtasi vertinant benzilpenicilino prokaino druskos veiksmingumą pagal patvirtintas vaisto indikacijas šios kreipimosi procedūros metu, buvo ikiklinikinių tyrimų duomenys, pvz., MIK tyrimo *in vitro* duomenys ir penicilino koncentracija plazmoje po benzilpenicilino prokaino druskos injekcijos, kuriuos pateikė skirtingi registruotojai.

Kelių tikslinių patogenų atveju pateikti MIK duomenys parodė mažą jų jautrumą arba galimą (mikrobiologinį) atsparumą benzilpenicilinui. Tai matyti iš didesnių MIK verčių arba dvimodžio skirstinio, kurie rodo įgytą atsparumą, dėl kurio gydymas benzilpenicilinu gali būti kliniškai neveiksmingas. Tai pasakytina apie šias bakterijas: *Fusobacterium necrophorum*, kurios sukelia metritą, *Mannheimia haemolytica* (išskyrus Suomijos kilmės izoliatus), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* gydant galvijus; *Staphylococcus* spp., kurios sukelia metrito-mastito-agalaktijos sindromą (disgalaktijos po atsivedimo sindromą) (toliau – MMA (DPAS)), *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. ir *S. suis* gydant kiaules; *Staphylococcus aureus*, koagulazės negaminančius *Staphylococci*, taip pat *Enterococcus* spp. gydant šunis; ir *Staphylococcus aureus* ir *Staphylococcus felis* gydant kates. Daugiau tikslinių patogenų, kurių MIK vertės didesnės, nustatyta peržiūrėjus pranešimus apie individualius atvejus, todėl įtariama, kad šiems vaistams yra atsparios galvijų infekcijas sukeliančios *Actinobacillus lignieresii* ir *Trueperella pyogenes*. CVMP rekomendavo iš indikacijų sąrašo neišbraukti tikslinių patogenų, kurių atveju buvo nustatytos didesnės MIK vertės arba dvimodis skirstinys, kurie rodo įgytą atsparumą, bet buvo pasiūlyta į veterinarinio vaisto aprašo 3.4 skyrių (QRD forma v9.0) / 4.4 skyrių (QRD forma v8.2) įtraukti patariamojo pobūdžio įspėjimą.

Enterobacterales šeima, ypač *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ir *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, dauguma *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. ir *Pseudomonas* spp., ypač *Pseudomonas aeruginosa*, taip pat betalaktamazę gaminančios bakterijos *Staphylococcus* spp. dėl savo esminių savybių yra atsparios benzilpenicilinui. Todėl CVMP rekomendavo išbraukti šiuos patogenus iš visų indikacijų, ir atitinkama informacija buvo įtraukta į skyrių apie farmakodinamiką (veterinarinio vaisto aprašo 4.2 skyrių (QRD forma v9.0) / 5.1 skyrių (QRD forma v8.2)).

B. bronchiseptica, taip pat *Staphylococcus intermedius* grupės, ypač *S. intermedius* ir *S. pseudintermedius*, atveju nustatytas vienmodis skirstinys ir labai didelės MIK vertės. Kadangi tai rodo visos populiacijos atsparumą, labai tikėtina, kad šių tikslinių patogenų sukeltų infekcijų nepavyktų veiksmingai gydyti benzilpenicilinu, todėl CVMP rekomendavo juos taip pat išbraukti iš indikacijų sąrašo.

Dėl prasto penicilino gebėjimo prasiskverbti į ląstelės vidų manoma, kad žinduolių ląstelėse nesusidarytų pakankama šio vaisto koncentracija, kad juo būtų galima gydyti *Rickettsia* spp., kurios yra obligatinės viduląstelinės gramneigiamos bakterijos, sukeliamos infekcijas. Todėl CVMP rekomendavo *Rickettsia* spp. taip pat išbraukti iš indikacijų sąrašo.

Dėl neobligatinių viduląstelių bakterijų ir centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų CVMP rekomendavo į veterinarinio vaisto aprašo 3.4 / 4.4 skyrių įtraukti tokį įspėjimą: „Absorbuotas benzilpenicilinas prastai prasiskverbia pro biologines plėves (pvz., kraujo–galvos smegenų barjerą), nes jis jonizuojasi ir prastai tirpsta riebaluose. Pavyzdžiui, *Streptococcus suis* ar *Listeria monocytogenes* sukkelto meningito ar CNS infekcijų gydymas šiuo vaistu gali būti neveiksmingas. Be to, benzilpenicilinas prastai prasiskverbia į žinduolių ląsteles, todėl šis vaistas gali būti nelabai veiksmingas gydant viduląstelių patogenų, pvz., *Listeria monocytogenes*, sukeliamas infekcijas.“.

Galiausiai, CVMP rekomendavo peržiūrėti visas indikacijas atsižvelgiant į dabartinę bakterijų nomenklatūrą, taip pat išbraukti indikacijas „pažandės“ ir „nuovalų susilaikymas“ iš visų paskirties gyvūnų rūšių, išskyrus arklius, indikacijų sąrašų, nes šie sveikatos sutrikimai nustatomi tik arkliams. Be to, atsižvelgiant į dabartinę terminiją, arklių indikaciją „nuovalų susilaikymas“ reikėtų pakeisti „vaisiaus plėvių susilaikymo sukeltamo ūminio sepsinio metrito prevencija“.

Dozės ir intervalas tarp injekcijų

Yra patvirtintos įvairios benzilpenicilino prokaino druskos dozės ir atitinkamos dozių ribos gydant skirtingų rūšių paskirties gyvūnus. Vaistų dozės svyruoja nuo mažiausios maždaug 5 mg/kg KS dozės galvijams ir arkliams, 6 mg/kg KS dozės kiaulėms, 7 mg/kg KS dozės avims, šunims ir katėms ir 10 mg/kg KS dozės ožkoms iki didžiausios maždaug 60 mg/kg KS dozės visų rūšių paskirties gyvūnams.

Nors dauguma su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų nurodyta naudoti 24 val. intervalu tarp injekcijų, keturių veterinarinių vaistų atveju tarp injekcijų nustatytas 24 arba 48 val. intervalas. Toliau šie vaistai vadinami trumpalaikio poveikio vaistais. Be to, yra keli ilgalaikio poveikio vaistai su benzilpenicilino prokaino druska, kurie įregistruoti pagal galvijų ir kiaulių gydymo indikacijas ir kurių aprašuose nurodyta atlikti pakartotinę injekciją po 72 val., jeigu gyvūnas dar nepasveikęs. Šie veterinariniai vaistai buvo įtraukti į vertinimą ir, esant galimybei, buvo padarytos atitinkamos išvados dėl jų dozavimo. Tačiau, išskyrus tuos atvejus, kai aiškiai nurodyta kitaip, skaičiavimai ir paaiškinimai yra susiję su tais vaistais, kurie neturi ilgalaikio poveikio.

Apskritai, su veiksmingumu susijusių klinikinių tyrimų duomenų buvo nedaug, ir nė vienas registruotojas nepateikė savo bendrovių atliktų tyrimų duomenų dozei pagrįsti. Vis dėlto, keletas registruotojų kritiškai aptarė patvirtintus dozavimo režimus pateiktuose savo atsakymuose, ir keli registruotojai pateikė FK ir FD modelius, susijusius tomis paskirties gyvūnų rūšimis, apie kurias turima pakankamai duomenų, t. y. susijusius su galvijais ir kiaulėmis.

Kadangi benzilpenicilinas yra nuo laiko priklausomas antibiotikas, T>MIK yra geriausiai su klinikiniu veiksmingumu koreliuojantis farmakokinetinis ir farmakodinaminis parametras. Atsižvelgiant į tikslines

bakterijas ir remiantis paskelbtais moksliniai straipsniai (Toutain *et al*, 2002⁸; Turidge, 1998⁹; Onfrack *et al*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al*, 2021¹¹), vaisto koncentracija plazmoje turi viršyti MIK 50–70 % intervalo tarp dozių.

Tačiau reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad, siekiant užtikrinti gydymo veiksmingumą taikant šiuo metu nustatytas dozes ir intervalus pagal patvirtintas indikacijas ir tikslinius patogenus, nepakanka taikyti vienintelį kriterijų, kad koncentracija turi viršyti MIK 50–70 % intervalo tarp dozių. Viena vertus, pati metodika turi tam tikrų trūkumų (pvz., neatsižvelgta į koncentraciją tiksliniuose audiniuose, į atskyrimo efektą (angl. *partitioning effect*)) ir kyla klausimų dėl turimų duomenų kokybės (pvz., taikyti pasenę analizės metodais, netaikyti perskaičiavimo koeficientai). Kita vertus, trūksta bent dalies būtinų duomenų taškų, susijusių su keliomis dozėmis ir paskirties gyvūnų rūšimis. Be to, trūksta kelių tikslinių patogenų, įtrauktų į indikacijų sąrašą, MIK verčių.

Dėl panašių priežasčių taip pat nebuvo galima pritaikyti vieno iš registruotojų pateikto modeliavimo metodo.

Taigi, kadangi nebuvo įmanoma nustatyti dozės ribų, CVMP nustatė tik mažiausias vaisto dozes ir didžiausius intervalus tarp injekcijų, į kurias atsižvelgiant būtų galima atmesti tas gydymo strategijas, kurios veikiausiai būtų neveiksmingos gydant net ir jautriausių bakterijų sukeltas infekcijas, kad būtų sumažinta nesėkmingo gydymo dėl nepakankamos dozės rizika. Todėl taikant pasirinktą metodą naudota 0,06 µg/ml koncentracijos plazmoje riba, rodanti jautriausius tikslinius patogenus. Taikyti šią vertę siūlė skirtingi registruotojai, ir ji pagrįsta nuoroda į atitinkamus duomenis bei mokslinius straipsnius, todėl CVMP nusprendė, kad ji yra priimtina. Tokia koncentracija turėtų būti susidariusi ne mažiau kaip 50 % intervalo tarp dozių (50 %T>MIK) atitinkantį laiką. Nors šios mažiausios dozės ir didžiausi intervalai tarp injekcijų nustatyti remiantis atitinkamais FK ir FD parametrais, atliekant šį vertinimą šios dozės ir intervalai buvo sutikrinti su visais turimais klinikinių tyrimų duomenimis, siekiant patvirtinti, kad nė vienu atveju gydymas nebuvo veiksmingas, kai buvo naudojama už siūlomas mažiausias dozes mažesnė dozė ar taikant už siūlomus didžiausius intervalus tarp injekcijų ilgesnius intervalus.

Remdamasis su pirmiau nurodytomis skirtingomis dozėmis ir skirtingais intervalais tarp injekcijų susijusiais farmakokinetinių tyrimų duomenimis, komitetas rekomendavo trumpalaikio poveikio vaistais su benzilpenicilino prokaino druska gydant skirtingų rūšių paskirties gyvūnus taikyti toliau nurodytas mažiausias dozes ir didžiausius intervalus tarp injekcijų.

Paskirties gyvūnų rūšis	Mažiausia dozė	Didžiausias intervalas tarp dozių
Galvijai, avys, ožkos, kiaulės	10 mg/kg	24 val.
Arkliai	12 mg/kg	24 val.
	20 mg/kg	48 val.
Šunys, katės	20 mg/kg	24 val.

⁸ Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics (liet. Farmakokinetika ir farmakodinamika pagrįstas požiūris į racionalų antibiotikų naudojimą). *Res Vet Sci*. 2002 Oct;73(2):105-14.

⁹ Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams (liet. Betalaktamų farmakodinamika). *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 (liet. Farmakokinetika ir farmakodinamika pagrįsti priešinfekcinių vaistų dozavimo principai). *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 (liet. Antibiotikų mažiausia inhibitorinė koncentracija. Metodai, aiškinimas, klinikinė reikšmė). *Pathogens*. 2021 Feb 4;10(2):165.

Komitetas taip pat rekomendavo, veterinarinių vaistų, kuriuos nurodyta naudoti atliekant injekcijas 24 ir 48 valandų intervalu, informaciniuose dokumentuose išbraukti galimybę pailginti intervalą tarp injekcijų iki 48 valandų gydant įvairių rūšių paskirties gyvūnus, išskyrus arklius. Iš pateiktų FK ir FD tyrimų duomenų ir klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad 24 ir 48 valandų intervalas tarp dozių turėtų būti veiksmingas gydant arklius, jei gyvūnams, kuriems injekcijos atliekamos kas 48 val., sušvirkščiama ne mažesnė kaip 20 mg/kg KS dozė.

Galiausiai, kalbant apie ilgalaikio poveikio vaistus pažymėtina, kad, remiantis atliktais veiksmingumo tyrimais ir FK tyrimais, nėra įrodymų, kuriais remiantis būtų galima padaryti prielaidą, kad 72 val. intervalas tarp dozių, naudojant 20 mg/kg KS dozes, būtų netinkamas gydant galvijus ir kiaules. Todėl jų dozavimo režimas nekeičiamas.

Gydymo trukmė

Patvirtinta gydymo su šia kreipimosi procedūra susijusiais vaistais su benzilpenicilino prokaino druska trukmė svyravo nuo 1 paros iki nenustatytos viršutinės ribos. Be to, keliuose veterinarinių vaistų aprašuose nurodyta gydymo trukmė atrodė abejotina, o kai kurių veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose ji nebuvo aiškiai nurodyta.

Gydymo benzilpenicilino prokaino druska trukmei pagrįsti nepateikta jokių ikiklinikinių tyrimų duomenų ir pateikta labai nedaug klinikinių tyrimų duomenų.

Manoma, kad būtina ligos gydymo tam tikra veikliąja medžiaga trukmė, gydant vaistais, kurių naudojimo būdas toks pat, iš esmės yra tokia pati. Taigi, kadangi su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų indikacijos neretai yra panašios, manoma, kad būtų tikslinga suderinti gydymo visais vaistais trukmę. Atsižvelgdamas į ilgą ligų ir tikslinių patogenų, kuriems skirta benzilpenicilino prokaino druska, sąrašą, taip pat į plačias ir labai nespecifines indikacijas, CVMP nusprendė, kad būtina tiksliai apibrėžti gydymo trukmės ribas. Nustatytos gydymo trukmės ribos suteikia galimybę atsakingam veterinarijos gydytojui pritaikyti gydymo trukmę atsižvelgiant į klinikinius poreikius ir į tai, kaip gyvūnas sveiksta kiekvienu konkrečiu atveju. Be to, taip užtikrinama, kad būtų tinkamai gydomos įvairių patogenų, pagal kurių indikacijas įregistruoti vaistai su benzilpenicilino prokaino druska, sukeltos infekcijos, įskaitant labai jautrius patogenus ir lengvos formos infekcijas, kurių gydymo trukmė gali būti trumpesnė, ir ne tokius jautrius patogenus bei sunkesnes ar lėtines infekcijas, kurioms gali prireikti ilgesnio gydymo.

Svarstydamas tinkamas apatinę ir viršutinę gydymo trukmės ribas, CVMP atsižvelgė į toliau išdėstytus bendruosius principus. Atsižvelgiant į tai, kad benzilpenicilinas yra nuo laiko priklausomas antibiotikas (t. y. antibakterinis poveikis yra susijęs su laiku, kurį, esant lėtam veikimo būdai, vadinamosios laisvosios (neprisijungusios) antibiotiko dalies koncentracija išlieka didesnė už patogeno mažiausią inhibitorinę koncentraciją ($f T > MIC$)), dėl nepakankamos gydymo trukmės gydymas šiuo vaistu gali būti nesėkmingas. Dėl to gali padidėti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizika, visų pirma dėl atrankos poveikimo išgyvenusiai (-ioms) bakterijų populiacijai (-oms), kuri (-ios) patyrė penicilino poveikį, ir, antra, dėl padidėjusios pakartotinio gydymo antimikrobinėmis medžiagomis tikimybės. Kita vertus, be reikalo ilgai tęsiant gydymą, gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika, į aplinką gali patekti daugiau antimikrobinių medžiagų ir gali padidėti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizika. Be to, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, būtina nustatyti viršutinę gydymo trukmės ribą.

Remdamasis su benzilpenicilino prokaino druskos veikimo būdu susijusiais aspektais ir turimais duomenimis, CVMP pasiūlė nustatyti 3 parų apatinę ribą, nes nėra klinikinių įrodymų, kad trumpesnis gydymas benzilpenicilinu būtų veiksmingas pagal kurią nors indikaciją. Be to, mažiausia 3 parų gydymo trukmė atitinka kai kurių registruotojų pasiūlytą 72 valandų gydymo trukmę.

Be šios apatinės 3 parų ribos, CVMP nusprendė, kad, didžiausią gydymo trukmę apribojus iki 7 parų, būtų veiksmingiausiai užtikrinama reikiama pusiausvyra, atsižvelgiant į poreikį gydyti lengvos formos ūmines infekcijas ir vidutinio sunkumo ar sunkias infekcijas, kol gyvūnas visiškai pasveiks, ir į galimą mažesnę veiksmingumą gydant lėtines infekcijas.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad nors siūloma viršutinė riba yra 7 paros, atsakingas veterinarijos gydytojas savo nuožiūra (klinikiniu vertinimu) gali nutraukti gydymą anksčiau (pvz., po 3 ar 5 parų), jei tą galima padaryti, įvertinus gyvūno klinikinę būklę. Atsižvelgiant į susirūpinimą, kad šioje srityje nesigilinant į skirtumus vaistai gali būti naudojami visas 7 paras, atsakingam veterinarijos gydytojui turėtų būti pateiktos rekomendacijos dėl tinkamos gydymo trukmės. Taigi, CVMP rekomendavo veterinarinio vaisto aprašo 3.9 skyrių (QRD forma v9. 0) /4.9 (QRD forma v8.2) papildyti atitinkamomis rekomendacijomis.

Dėl kelių su šia kreipimosi procedūra susijusių ilgalaikio poveikio vaistų su benzilpenicilino prokaino druska CVMP pasiūlė nustatyti 1–2 injekcijas apimančią gydymo trukmę, jas atliekant kas 72 valandas. Tokia gydymo trukmė atitinka 3–7 paras, kurias siūloma nustatyti kaip gydymo trukmę naudojant trumpalaikio poveikio vaistus su benzilpenicilino prokaino druska, kadangi pakankama ilgalaikio poveikio vaistų koncentracija plazmoje išlieka vidutiniškai maždaug 72 valandas.

Poveikis išlaukai

Gydymo trukmė gali turėti poveikį išlaukai. Todėl nuspręsta, kad būtina peržiūrėti galimą gydymo trukmės poveikį išlaukai tais atvejais, kai rekomenduojama didžiausia gydymo trukmė yra ilgesnė. Tais atvejais, kai prieita prie išvados, kad nereikia koreguoti gydymo trukmės, nuspręsta, kad peržiūrėti išlaukos laikotarpių nebūtina, ir jie palikti tokie patys, kokie buvo patvirtinti.

Atlikti liekanų mažėjimo tyrimai yra nevienodi, atsižvelgiant į jų bendrą kokybę, naudotas dozes (6–30 mg benzilpenicilino prokaino druskos/kg KS), gydymo trukmę (1–5 paros iš eilės, atliekant injekcijas kas 24 valandas, ir atliekant dvi injekcijas kas 72 valandas, kai naudojamas ilgalaikio poveikio vaistas), tyrimo modelius ir taikytus analitinius tyrimo metodus. Be to, remiantis šiais duomenimis padarytos išvados dėl išlaukos nustatymo naudojant tapačius vaistus, įregistruotus skirtingose valstybėse narėse, skiriasi, pvz., dėl to, kad prie išlaukos pridėti skirtingi saugumo intervalai. Nors šiuo metu patvirtinti išlaukos laikotarpiai nustatyti remiantis duomenimis, kurie gali neatitikti dabartinių teisės aktuose nustatytų kriterijų, dėl šių išlaukos laikotarpių nekyla abejonių, nes per daugelį metų, kuriuos šiais vaistais prekiaujama, nebuvo nustatyta jokių rizikos vartotojams požymių.

Dėl vaistų, kurių dozė buvo pakoreguota, nesant standartinio duomenų rinkinio, pagal kurį būtų galima nustatyti saugią išlauką atskiriems vaistams, kuriems taikoma ši kreipimosi procedūra, CVMP, siekdamas užtikrinti vartotojų saugumą, turėjo apsvarstyti galimybę taikyti kitus metodus.

Galimybę ekstrapoliuoti išlaukos laikotarpius skirtingiems vaistams galima svarstyti tik tuo atveju, jei palyginami ir atidžiai apsvarstomi ne tik farmacinių formų, bet ir dalelių dydžio bei galimi kristalizacijos skirtumai, o to nebuvo galima padaryti šios kreipimosi procedūros metu.

Buvo apsvarstyti FK ir FD tyrimų duomenys ir fiziologiniais procesais pagrįsti farmakokinetiniai modeliai, tačiau CVMP nusprendė, kad esami modeliavimo metodai netinkami siekiant nustatyti naujus išlaukos laikotarpius šios kreipimosi procedūros tikslais.

Kadangi nuspręsta, kad nė vienas iš pirmiau aprašytų metodų nėra tinkamas atnaujintiems išlaukos laikotarpiams nustatyti, CVMP pagrindė savo sprendimą farmakokinetikos principais ir žiniomis apie medžiagos –benzilpenicilino prokaino druskos – savybes, remdamasis visais turimais duomenimis.

Taigi, iš turimų duomenų matyti, kad po pakartotinių injekcijų benzilpenicilino prokaino druska nesikaupia organizmo sistemose. Tačiau dėl duomenų trūkumų ir dėl to kilusio neaiškumo CVMP laikėsi

nuomonės, kad būtų tikslinga, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, prie šiuo metu įregistruotų išlaukos laikotarpių pridėti atitinkamą saugumo laikotarpį. Todėl prie vaistų, kurių didžiausia gydymo trukmė bus pailginta nuo 3 ar 5 parų iki 7 parų, patvirtintų išlaukos laikotarpių reikėtų pridėti 2 parų saugumo laikotarpį. Šiuo atžvilgiu reikėtų atkreipti dėmesį tai, kad nuspręsta, jog patvirtinti išlaukos laikotarpiai yra saugūs, kai vaistai naudojami pagal patvirtintą dozavimo režimą; šią išvadą patvirtina ir tai, kad ES valstybėse narėse negauta pranešimų apie rimtus leidžiamo penicilino liekanų kiekio maisto produktuose reikalavimų pažeidimus, naudojant įregistruotus veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos. Todėl saugumo laikotarpis yra papildoma atsargumo priemonė.

Dėl pieno CVMP priėjo prie išvados, kad iš turimų duomenų, susijusių su pirmomis 5 gydymo dienomis, matyti, jog nuostovioji penicilino koncentracija piene susidaro po antros paros. Taigi, gydymą ta pačia doze tęsiant iki 7 parų, penicilino liekanų koncentracija piene neturėtų padidėti, todėl pienui taikytinų išlaukos laikotarpių nereikia iš dalies keisti siekiant užtikrinti vartotojų saugumą.

Poveikis saugumui aplinkai

CVMP atnaujinio prognozuojamos koncentracijos dirvožemyje (PKD) skaičiavimą, kad būtų atsižvelgta į siūlomą 7 dienų gydymo laikotarpį, gydant galvijus, kiaules ir avis (nagų puvinį), naudodamas numatytąsias vertes ir skaičiavimus, pateiktus CVMP veterinarinių vaistų poveikio aplinkai vertinimo gairėse, kuriomis papildytos Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (VICH) gairės Nr. 6 ir Nr. 38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Naudojant daugumą patvirtintų dozių, PKD gydant galvijus, kiaules ir – nuo nagų puvinio – avis viršija 100 µg/kg reagavimo ribą. Tai yra koncentracija, kuriai esant, pagal VICH gaires, kyla galima rizika aplinkai, dėl kurios reikia atlikti eksperimentinį II fazės rizikos aplinkai vertinimą. Kadangi II fazės vertinimas nebuvo atliktas, nebuvo galima padaryti išvados dėl benzilpenicilino prokaino druskos keliamos ar nekeliamos rizikos aplinkai, kai ji naudojama galvijams, kiaulėms ir avių nagų puviniiui gydyti. Vis dėlto, kai kurie į šią kreipimosi procedūrą įtraukti vaistai jau įregistruoti kaip vaistai, kuriais gydymas turi būti tęsiamas 7 paras ar ilgiau. Taigi, ir likusių vaistų atveju pailginus gydymo trukmę iki 7 parų, galima rizika aplinkai lauko lygmeniu būtų tokia pati, kaip ir kylanti šiuo metu, gydant galvijus, kiaules ar avis (tik nuo nagų puvinio) tais jau įregistruotais vaistais, kuriuos naudojant gydymą reikia tęsti 7 paras.

CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad iš pradžių esami vaistai, kuriais gydymas turi būti tęsiamas 7 paras ir ilgiau, buvo įregistruoti dar netaikant reikalavimo atlikti rizikos aplinkai vertinimą pagal VICH gaires, ir mažai tikėtina, kad buvo įvertinta galima rizika aplinkai panaudojus šių vaistų. Tačiau įregistruotų vaistų keliamos rizikos aplinkai vertinimas nebuvo įtrauktas į šią kreipimosi procedūrą ir nebuvo nustatyta jokių konkrečių įrodymų, kad esami vaistai, kurie jau įregistruoti kaip vaistai, kuriais gydymas turi būti tęsiamas 7 paras, kelia riziką aplinkai.

Dėl arklių, ožkų ir daugumos su avimis susijusių indikacijų taip pat nereikia atlikti papildomo rizikos vertinimo, neatsižvelgiant į tai, kokia yra gydymo trukmė, nes daroma prielaida, kad šiuo atveju gydomi tik pavieniai gyvūnai, todėl poveikis aplinkai yra nedidelis.

Dėl kačių ir šunų rizikos aplinkai vertinimo taip pat nereikia atlikti.

Poveikis paskirties gyvūnų saugumui

Registruotojai pateikė palyginti didelį duomenų rinkinį, susijusį su vaisto saugumu paskirties gyvūnams ir jo vietiniu toleravimu, įskaitant saugumo paskirties gyvūnams tyrimus ir sudėtingesnius tyrimus, kuriuos atliekant buvo tiriama vaisto farmakokinetika ir (arba) liekanos, taip pat vietinis toleravimas gydant visų rūšių paskirties gyvūnus, išskyrus ožkas.

Dauguma registruotojų ne tik pateikė savo bendrovių surinktus duomenis, bet ir rėmėsi paskelbtais moksliniais straipsniais bei pateikė išsamią santrauką, kurioje apibendrinti galimi susirūpinimą dėl vaisto saugumo paskirties gyvūnams keliantys klausimai. Trumpai tariant, nors nebuvo atlikta toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų, dokumentais tinkamai pagrįsta, kad benzilpenicilino prokaino druska neturi nei kancerogeninio, nei mutageninio poveikio, nei toksinio poveikio embrionui. Be to, remiantis paskelbtais moksliniais tyrimais, be vietinių reakcijų injekcijos vietoje, bet kokios kitos nepageidaujamos reakcijos yra labai retos, o tie keli nustatyti reiškiniai daugiausia priskiriami padidėjusio jautrumo kompleksui, pvz., tai gali būti kokios nors alerginės reakcijos, kaip antai kvėpavimo sutrikimas, edema ar urtikarija.

Apskritai, remdamasis pateiktais tyrimais, CVMP padarė išvadą, kad sisteminis nepageidaujamas poveikis yra labai retas ir kad benzilpenicilino prokaino druskos saugumo koeficientas yra didelis. Reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė įvairių rūšių paskirties gyvūnams, bet daugiausia jos buvo lengvos ir trumpalaikės.

Dėl siūlomų pakeitimų poveikio paskirties gyvūnų saugumui galima padaryti toliau pateikiamas išvadas.

Pasiūlyti indikacijų ar tikslinių patogenų pakeitimai ir išbraukimas neturėtų įtakos paskirties gyvūnų saugumui.

Skirtingų rūšių paskirties gyvūnams taikant mažiausią 10, 12 arba 20 mg/kg KS dozę, nekiltų jokių abejonių dėl saugumo paskirties gyvūnams.

Atliekant saugumo paskirties gyvūnams tyrimus, buvo vertinamos vienkartinės iki 40 mg/kg injekcijos ir pakartotinės 30 mg/kg injekcijos galvijams, taip pat pakartotinės 30 mg/kg KS injekcijos, kurios 5 paras buvo atliekamos avims, ir pakartotinės 60 mg/kg injekcijos, kurios 5 paras buvo atliekamos kiaulėms, šunims ir katėms, ir nebuvo nustatyta jokių arba jokių rimtų nepageidaujamų reiškinių. Tiriant vaisto poveikį arkliams, saugumo paskirties gyvūnams tyrimų metu 5 paras buvo atliekamos pakartotinės iki 60 mg/kg injekcijos, ir naudojant tokią dozę buvo nustatyti tik lengvi ir trumpalaikiai nepageidaujami reiškiniai.

Turimi saugumo paskirties gyvūnams duomenys apėmė 24 valandų trukmės intervalus tarp injekcijų naudojant trumpalaikio poveikio veterinarinius vaistus visų rūšių paskirties gyvūnams ir 72 valandų trukmės intervalus tarp injekcijų naudojant ilgalaikio poveikio vaistus su benzilpenicilino prokaino druska galvijams ir kiaulėms.

Nuspręsta, kad taikant 3–7 parų gydymo trukmę, nekiltų jokių abejonių dėl vaisto saugumo paskirties gyvūnams. Viena vertus, labai mažai tikėtina, kad 7 paras naudojamas veterinarinis vaistas sukeltų sunkias nepageidaujamas reakcijas, nes tyrimų metu 5 paras naudojant 2 kartus didesnę dozę, nenustatyta jokių nepageidaujamų reiškinių. Kita vertus, kai kurie veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, jau daugelį dešimtmečių įregistruoti kaip vaistai, kuriais gydymas turi būti tęsiamas 7 paras ir ilgiau, ir, remiantis farmakologinio budrumo ataskaitomis, nenustatyta jokios neproporcingos su jais susijusios rizikos.

Atrodo, kad nei gydymo trukmė, nei vaisto dozės neturi įtakos saugumui injekcijos vietoje, nes tos vietinės reakcijos gali pasireikšti jau po pirmos injekcijos ir jos nėra susijusios su suleidžiamą doze. Tai buvo įrodyta dviem tyrimais su galvijais, kuriuos atliekant vienoje injekcijos vietoje sušvirkščiamos injekcinės suspensijos tūris buvo apribotas iki 20 ml; šių tyrimų metu vietinės reakcijos daugiausia pasireiškė tiems gyvūnams, kuriems buvo atlikta 1 arba 2 20 mg/kg injekcijos, taip pat daugiausia tiems gyvūnams, kuriems buvo atliktos 3 arba 4 40 mg/kg injekcijos.

Vis dėlto, kad būtų atsižvelgta į sisteminį toksinį poveikį jauniems paršeliams, kuris yra laikinas, bet gali būti laikomas galimai mirtinu, ypač naudojant didesnes vaisto dozes, CVMP rekomendavo į

veterinarinio vaisto aprašo 3.6 skyrių (QRD forma v9.0) / 4.6 skyrių (QRD forma v8.2) ir atitinkamą pakuotės lapelio skyrių įtraukti su tuo susijusį įspėjimą.

Poveikis atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizikai

Įspėjimų dėl dabartinės tikslinių patogenų jautrumo padėties įtraukimas į vaisto informacinius dokumentus ir atsparių tikslinių patogenų išbraukimas atsižvelgiant į pirmiau pateiktas rekomendacijas turės teigiamą poveikį atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizikai. Vaisto informaciniuose dokumentuose atkreipus dėmesį į konkrečius patogenus, kurių sumažėjęs jautrumas jau kelia grėsmę ir kurių sukeltų infekcijų gydymas benzilpenicilino prokaino druska gali būti kliniškai neveiksmingas, veterinarijos gydytojams bus paprasčiau priimti sprendimus dėl gydymo laikantis racionalaus naudojimo principų.

Apatinės dozės ribos nustatymas taikant metodą, kuris išsamiai paaiškintas informacijos apie dozes ir intervalą tarp injekcijų skyriuje, padės sumažinti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo riziką. Išbraukus dozes, kurias naudojant nepasiekama atitinkama koncentracijos plazmoje riba, todėl neišrodomas veiksmingumas, net jei tai yra jautriausias tikslinis patogenas, atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizika gerokai sumažėtų.

Be to, išbraukus 48 val. intervalą tarp injekcijų visų rūšių paskirties gyvūnams, išskyrus arklius, atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizika dar labiau sumažėtų. Užtikrinus tinkamus intervalus tarp dozių, labiau tikėtina, kad vaisto koncentracija atitinkamame audinyje pakankamai ilgą laiką išliks didesnė už MIK.

Manoma, kad, nustačius 3–7 parų gydymo trukmę, atsparumo atsiradimo rizika yra mažesnė. Visų pirma, atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo po nesėkmingo gydymo dėl nepakankamos gydymo trukmės rizika būtų sumažinta. Be kita ko, būtų užkirstas kelias ilgalaikiam daugiau kaip 7 dienų trukmės gydymui, dėl kurio į aplinką, pvz., nuotekas, patenka daugiau antimikrobininių medžiagų, taip skatinant atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimą. Be to, ilgalaikis gydymas, kuris būtinas dėl sumažėjusio patogenų, sukėlusių jau gydytas infekcijas, jautrumo, skatina atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimą, todėl gydymo trukmė visada turėtų būti kuo mažesnė.

Naudos ir rizikos santykis

Tiesioginė terapinė nauda

Benzilpenicilinas yra siauro veikimo spektro pirmos eilės antibiotikas, priskiriamas D kategorijai pagal AMEG klasifikaciją. Jis stipriausiai veikia gramteigiamas bakterijas ir šiek tiek veikia gramneigiamas bakterijas. Su šia kreipimosi procedūra susijusiais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, jau kelis dešimtmečius veiksmingai gydomos labai įvairios galvijų, arklių, avių, ožkų, kiaulių, šunų ir kačių infekcinės ligos, kurias sukelia benzilpenicilinui jautrios bakterijos ir kurios pažeidžia skirtingas organų sistemas.

Papildoma nauda

Veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, yra gerai toleruojami; tiksliniams gyvūnams jie sukelia daugiausia tik lengvas vietines reakcijas infekcijos vietoje ir nesukelia jokių sisteminių nepageidaujamų reiškinių.

Bakterijų atsparumas antimikrobiniais vaistams su benzilpenicilinu išsamiai aprašytas. Vis dėlto, keli tiksliniai patogenai, ypač gramteigiamos bakterijos, tebėra jautrūs benzilpenicilinui.

Rizikos vertinimas

Kokybė ir saugumas naudotojams nebuvo aptariami šios kreipimosi procedūros metu, todėl šie aspektai nebuvo konkrečiai vertinami.

Kai kurių su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų atveju buvo nustatyta rizika, rodanti, kad taikomas netinkamas dozavimo režimas, t. y. naudojamos pernelyg mažos dozės, gydymas tęsiamas pernelyg trumpai arba pernelyg ilgai ir pagal atitinkamas indikacijas nustatyti pernelyg ilgi intervalai tarp injekcijų.

Netinkamo dozavimo režimo keliama rizika yra susijusi su padidėjusia atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo rizika. Kalbant apie pastarąją riziką, nustatyti konkretūs tiksliniai patogenai, kurių tyrimo duomenys rodo įgytąjį atsparumą, sumažėjusį jautrumą arba net įgimtąjį atsparumą.

Be to, buvo nustatytos šiuo metu turimų mokslinių žinių neatitinkančios indikacijos.

Be sisteminio toksinio poveikio jauniems paršeliams, nenustatyta jokios kitos rizikos paskirties gyvūnų sveikatai.

Su išlaukos laikotarpiais susijusi galima rizika vartotojų saugumui nustatyta tiriant tuos vaistus, gydymo kuriais trukmė pailginta iki 7 parų.

Naudojant katėms, šunims, arkliams, ožkoms skirtus vaistus ir vaistus, skirtus naudoti pagal daugelį su avimis susijusių indikacijų, į aplinką patenka nedidelis jų kiekis, todėl manoma, kad jie nekelia rizikos aplinkai. Dėl didesnio į aplinką patenkančio vaisto kiekio galima rizika aplinkai teoriškai galėtų kilti naudojant galvijams, kiaulėms ir avių nagų puvinui gydyti skirtus vaistus.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Su veiksmingumu ir atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimu susijusi rizika bus sumažinta padidinus mažiausios dozės ribą iki 10 mg/kg KS galvijams, avims, ožkoms ir kiaulėms, 12 mg/kg KS arkliams, 20 mg/kg KS šunims ir katėms, taip pat išbraukus 48 valandų intervalus tarp dozių gydant visų rūšių paskirties gyvūnus, išskyrus arklius, ir gydant arklius, jei vaisto dozė mažesnė nei 20 mg/kg KS, bei visų vaistų atveju suderinus vienodą 3–7 parų gydymo trukmę.

Be kita ko, siekiant sumažinti riziką, išbraukiamos kai kurios indikacijos ir keli tiksliniai patogenai, taip pat į vaisto informacinius dokumentus įtraukiami atitinkami įspėjimai, kuriais siekiama informuoti apie konkrečių tikslinių patogenų atsparumą arba sumažėjusį jautrumą.

Indikacijos ir tiksliniai patogenai, kurie neatitinka šiuo metu turimų mokslinių žinių ar dabartinės nomenklatūros, turi būti išbraukti arba turi būti pakoreguota su jais susijusi formuluotė.

Rizika, susijusi su saugumu jauniems paršeliams, bus sumažinta į vaisto informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamą įspėjimą.

Rizika, kuri kyla vartotojui suderinus didžiausią gydymo trukmę ir ją pailginus iki 7 parų, bus valdoma nustatant antrą valgomiesiems audiniams taikytiną išlauką. Pirmoji išlauka – tai jau nustatyta išlauka, taikytina iš pradžių patvirtintos gydymo trukmės atveju, o antroji išlauka taikytina pailginus gydymo trukmę nuo 3 ar 5 iki 7 parų, ir prie jos taip pat pridedamas papildomas 2 parų saugumo laikotarpis. Be to, CVMP nusprendė, kad nereikia keisti pienui nustatytos išlaukos siekiant užtikrinti vartotojų saugumą.

Šios kreipimosi procedūros metu rizika aplinkai nebuvo vertinama, nes rinkoje jau yra vaistų, kuriais gydymas turi būti tęsiamas 7 paras arba ilgiau, ir nenustatyta, kad jie keltų kokią nors riziką saugumui, todėl nebus numatyta jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių aplinkai apsaugoti. Esamiems vaistams buvo toliau taikomos visos rizikos mažinimo priemonės.

Bendro naudos ir rizikos santykio įvertinimas

Švirkščiamieji vaistai su benzilpenicilino prokaino druska laikomi veiksmingais vaistais nuo įvairių ligų kompleksų, kuriuos jiems jautrios bakterijos sukelia paskirties gyvūnų galvijų, avių, ožkų, arklių, kiaulių, šunų ir kačių populiacijose. Benzilpenicilinas yra D kategorijai pagal AMEG klasifikaciją priskiriamas antibiotikas, kuris, esant galimybei, turėtų būti naudojamas kaip pirmos eilės vaistas.

Kaip ir bet kuris kitas antibiotikas, benzilpenicilinas turėtų būti naudojamas racionaliai ir tik tada, kai medicininis požiūris jis yra būtinas. Be to, AMEG teigimu, reikėtų vengti bet kokio nereikalingo šio vaisto naudojimo, pernelyg ilgo gydymo šiuo vaistu ir pernelyg mažų jo dozių naudojimo.

Įvertinus kai kurių su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistų dozes, intervalą tarp dozių ir gydymo jais trukmę, nustatyta, kad naudojamos pernelyg mažos jų dozės, gydymas tęsiamas pernelyg trumpai arba pernelyg ilgai arba taikomas pernelyg ilgas intervalas tarp injekcijų. Todėl, siekiant užtikrinti veiksmingą šių vaistų naudojimą pagal siūlomas indikacijas, būtina pakoreguoti šių vaistų dozavimo režimą, kartu sumažinant atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo riziką. Be to, reikia peržiūrėti veterinarinių vaistų indikacijas, visų pirma atsižvelgiant į dabartinę tikslinių patogenų jautrumo padėtį.

Taip pat gydymo trukmė buvo vertinama, atsižvelgiant į su išlauka susijusią riziką vaisto saugumui paskirties gyvūnams, aplinkai ir vartotojų saugumui. Saugumo paskirties gyvūnams ir poveikio aplinkai požiūriu naudos ir rizikos santykis nesikeičia. Kalbant apie išlaukos laikotarpius, nuspręsta, kad siūlomi papildomi išlaukos laikotarpiai, taikytini valgomiems audiniams, taip pat nepakeisti šiuo metu patvirtinti pienui taikytini išlaukos laikotarpiai užtikrintų vartotojų saugumą.

Išvados dėl naudos ir rizikos santykio

Atsižvelgdamas į priežastis, dėl kurių pradėta kreipimosi procedūra, ir registruotojų pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad bendras su šia procedūra susijusių vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti nurodyti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas keisti vaisto informacinius dokumentus (vaisto aprašą, ženklšinimą ir pakuotės lapelį)

Kadangi

- CVMP apsvarstė Reglamento (ES) 2019/6 82 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl į raumenis ir po oda švirkščiamų suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos;
- CVMP peržiūrėjo turimus duomenis, kuriais pagrįstos indikacijos, dozės (įskaitant intervalą tarp dozių), gydymo trukmė, liekanų mažėjimo duomenys, rizika aplinkai, saugumas tiksliniams gyvūnams ir atsparumo antimikrobinėms medžiagoms keliama rizika visuomenės sveikatai;
- CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra benzilpenicilino prokaino druskos, įregistruoti jau kelis dešimtmečius pagal anksčiau sukurtas reguliavimo ir mokslines sistemas;
- CVMP nusprendė, kad benzilpenicilino prokaino druska yra siauro veikimo spektro ir didelio saugumo koeficiento antimikrobinė medžiaga, kuri vis dar veiksminga kovojant su tam tikromis plačiai paplitusiomis maistinių gyvūnų ligomis; CVMP laikėsi nuomonės, kad svarbu praktikuojantiems veterinariniams gydytojams suteikti reikiamas priemones, kad benzilpenicilino prokaino druska būtų tinkamai naudojama kaip pirmos eilės antimikrobinė medžiaga, laikantis AMEG rekomendacijų, gairių ir nacionalinės politikos;

- atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir remdamasis turimais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad reikia peržiūrėti atitinkamų veterinarinių vaistų indikacijas ir dozavimo režimus (dozės dydį ir gydymo trukmę);
- dėl vaistų, kurių dozavimo režimas buvo iš dalies pakeistas, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, taip pat reikėtų peržiūrėti gydytų gyvūnų skerdienai ir subproduktams taikytinos išlaukos laikotarpius, prie jų pridedant 2 parų saugumo laikotarpį. CVMP nusprendė, kad pienui nustatyta išlauka jau pakankamai užtikrinamas vartotojų saugumas, todėl jos nereikia keisti;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad būtų naudinga į vaisto informacinius dokumentus įtraukti papildomą informaciją apie benzilpenicilino prokaino druskos veikimo būdą ir dabartinį tikslinių patogenų jautrumą, siekiant pagrįsti veiksmingą atitinkamų vaistų naudojimą pagal konkrečias indikacijas.

CVMP nuomonė

Dėl šių priežasčių CVMP nusprendė, kad į raumenis ir po oda švirkščiamų suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti III priede nurodyti vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CVMP rekomendavo keisti injekcinių suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos benzilpenicilino prokaino druskos, registracijos pažymėjimų sąlygas.

III priedas

Atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai

Pastaba.

Šie atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai – tai užbaigtos kreipimosi procedūros rezultatas.

Atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai

Esami vaisto informaciniai dokumentai turi būti iš dalies pakeisti (prireikus turi būti įterptas, kitu pakeistas arba išbrauktas atitinkamas tekstas), kad juose būtų pateikta toliau nurodyta formuluotė, dėl kurios buvo sutarta ([tik į raumenis ir po odą švirkščiamų vaistų informaciniuose dokumentuose](#)).

A. Veterinarinio vaisto aprašas

3.2 Naudojimo indikacijos paskirties gyvūnų rūšiai (QRD forma v9.0) / 4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis (QRD forma v8.2)

Kai taikytina, reikia išbraukti šiuos patogenus:

visas *Enterobacteriales* šeimai priskiriamas rūšis, ypač *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ir *Proteus* spp.,
Bacteroides fragilis,
Bordetella bronchiseptica,
Campylobacter spp.,
Nocardia spp.,
Pseudomonas spp., ypač *Pseudomonas aeruginosa*,
Rickettsia spp.
Staphylococcus intermedius grupei priskiriamas rūšis, ypač *S. intermedius* ir *S. pseudintermedius*,
betalaktamazę gaminančias bakterijas *Staphylococcus* spp.

Kai taikytina, reikia išbraukti:

- visas su salmonelioze susijusias indikacijas;
- indikaciją „Dusulys“ – su visomis paskirties gyvūnų rūšimis, išskyrus arklius, susijusių indikacijų sąraše;
- indikaciją „Nuovalų susilaikymas“ – su visomis paskirties gyvūnų rūšimis, išskyrus arklius, susijusių indikacijų sąraše.

Kai taikytina, reikia pakeisti:

- formuluotę „*Staphylococcus aureus* (atsparus penicilinui G)“ formuluote „*Staphylococcus aureus*“;
- formuluotę „Nuovalų užsilaikymas“ formuluote „Užsilaikiusių vaisiaus plėvių sukeliama ūminio sepsinio metrito prevencija“ su arkliais susijusių indikacijų sąraše.

Prireikus peržiūrėti šią nomenklatūrą:

įrašyti „*Glaesserella parasuis*“ vietoj „*Haemophilus parasuis*“;
įrašyti „*Mannheimia haemolytica*“ vietoj „*Pasteurella haemolytica*“;
įrašyti „*Trueperella pyogenes*“ vietoj „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

3.4 Specialieji įspėjimai (QRD forma v9.0) / 4.4. Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti šiomis rekomendacijomis:

Absorbuotas benzilpenicilinas prastai prasiskverbia pro biologines membranas (pvz., kraujo–galvos smegenų barjerą), nes jis jonizuotas ir prastai tirpsta riealuose. Pavyzdžiui, *Streptococcus suis* ar *Listeria monocytogenes* sukulto meningito ar CNS infekcijų gydymas šiuo vaistu gali būti neveiksmingas. Be to, benzilpenicilinas prastai prasiskverbia į žinduolių ląsteles, todėl šis vaistas gali būti nelabai veiksmingas gydant viduląstelių patogenų, pvz., *Listeria monocytogenes*, sukeltas infekcijas.

Kai taikytina, atskirų registracijos pažymėjimų tekstą reikia papildyti toliau pateikta formuluote, atsižvelgiant į tikslinius patogenus, pagal kurių sukeltų infekcijų indikacijas vaistą galima naudoti atitinkamų rūšių paskirties gyvūnams.

Buvo pranešta apie padidėjusias MIK vertes arba bimodalinį pasiskirstymą rodantį igitą bakterijų atsparumą:

- kiaulėms – *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., sukeliančios MMA (DPAS), *Streptococcus* spp. ir *S. suis*;
- galvijams – *Fusobacterium necrophorum*, sukeliančios metritą, ir *Mannheimia haemolytica* (tik kai kuriose valstybėse narėse), taip pat *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ir *Trueperella pyogenes*;
- šunims – *S. aureus*, koaguliazės negaminantys *Staphylococci* ir *Enterococcus* spp.;
- katėms – *Staphylococcus aureus* ir *Staphylococcus felis*.

Šių bakterijų sukeltų infekcijų gydymas šiuo veterinariniu vaistu gali būti kliniškai neveiksmingas.

3.6 Nepageidaujamos reakcijos (QRD forma v9.0) / 4.6. Nepageidaujamos reakcijos (dažnis ir sunkumas) (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų, kurie įregistruoti pagal paršelių gydymo indikacijas, informacinius dokumentus reikia papildyti šia formuluote:

Gydant jaunos paršelius, nustatytas sisteminis toksinis poveikis, kuris yra trumpalaikis, bet gali būti mirtinas, ypač naudojant didesnes vaisto dozes.

3.9 Naudojimo būdai ir dozės (QRD forma v9.0) / 4.9. Dozės ir naudojimo būdas (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose dabartinę rekomendaciją dėl gydymo trukmės reikia pakeisti šia formuluote.

Gydymo trukmė – nuo 3 iki 7 parų.

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti šiomis rekomendacijomis:

Atitinkamą gydymo trukmę reikėtų pasirinkti atsižvelgiant į klinikinius poreikius ir į tai, kaip sveiksta gydomas gyvūnas kiekvienu konkrečiu atveju. Reikėtų atsižvelgti į tikslinio audinio prieinamumą ir tikslinio patogeno charakteristikas.

Kai taikytina, reikia išbraukti bet kokią informaciją apie 48 valandų intervalą tarp injekcijų:

- kitoms paskirties gyvūnų rūšims, išskyrus arklius;
- arkliams – jei dozė mažesnė nei 20 mg/kg kūno svorio.

Tais atvejais, kai leista naudoti mažesnes vaisto dozes, apatinę dozės ribą reikia pakeisti šiomis vertėmis:

- 10 mg/kg kūno svorio – galvijams, avims, ožkoms ir kiaulėms;
- 12 mg/kg kūno svorio – arkliams;
- 20 mg/kg kūno svorio – šunims ir katėms.

Rekomendacijas dėl konkrečių dozių, kurios yra didesnės už pirmiau nurodytas, ir dozių ribas reikia palikti taip, kaip yra.

3.12 Išlauka (QRD forma v9.0) / 4.11. Išlauka (QRD forma v8.2)

Skerdieniai ir subproduktams taikytiną išlauką reikia iš dalies pakeisti taip:

[Gyvūnų rūšys]

Skerdiena ir subproduktai: x parų^[1], kai gydymo trukmė – <3 paros> <3–5 paros>^[2];
y parų^[3], kai gydymo trukmė – <4–7 paros> <6–7 paros>^[4].

^[1] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis.

^[2] Iš pradžių patvirtinta gydymo trukmė.

^[3] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis + 2 parų saugumo laikotarpis.

^[4] Nuo 3 ar 5 parų iki 7 parų pratęsta gydymo trukmė.

[tekstas]: informacija, kurią reikia įrašyti

<tekstas>: Galimybės, kurias reikia pasirinkti atitinkamais atvejais

4.2 Farmakodinamika (QRD forma v9.0) / 5.1. Farmakodinaminės savybės (QRD forma v8.2)

Į visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia įtraukti šią formuluotę:

Enterobacterales, Bacteroides fragilis, dauguma Campylobacter spp., Nocardia spp. ir Pseudomonas spp., taip pat beta laktamazę gaminančios Staphylococcus spp. yra atsparios.

Kai taikytina, reikia išbraukti:

Visas tikslines bakterijas, kurios nurodytos šiame skyriuje, bet nepaminėtos indikacijoje.

Kai taikytina, reikia išbraukti šiuos patogenus:

Visas *Enterobacterales* šeimai priskiriamas rūšis, ypač *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ir *Proteus* spp.,
Bacteroides fragilis,
Bordetella bronchiseptica,
Campylobacter spp.,
Nocardia spp.,
Pseudomonas spp., ypač *Pseudomonas aeruginosa*,
Rickettsia spp.
Staphylococcus intermedius grupei priskiriamas rūšis, ypač *S. intermedius* ir *S. pseudintermedius*,
Betalaktamazę gaminančius *Staphylococcus* spp.

Kai taikytina, reikia pakeisti:

formuluotę „*Staphylococcus aureus* (atsparus penicilinui G)“ formuluote „*Staphylococcus aureus*“.

Prireikus peržiūrėti šią nomenklatūrą:

įrašyti „*Glaesserella parasuis*“ vietoj „*Haemophilus parasuis*“;

įrašyti „*Mannheimia haemolytica*“ vietoj „*Pasteurella haemolytica*“;

įrašyti „*Trueperella pyogenes*“ vietoj „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

B. Ženklinimas

Antrinė pakuotė

7. IŠLAUKA (QRD forma v9.0) / 8. IŠLAUKA (QRD forma v8.2)

Skerdienai ir subproduktams taikytiną išlauką reikia iš dalies pakeisti taip:

[Gyvūnų rūšys]

Skerdiena ir subproduktai: x parų^[1], kai gydymo trukmė – <3 paros> <3–5 paros>^[2];
y parų^[3], kai gydymo trukmė – <4–7 paros> <6–7 paros>^[4].

^[1] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis.

^[2] Iš pradžių patvirtinta gydymo trukmė.

^[3] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis + 2 parų saugumo laikotarpis.

^[4] Nuo 3 ar 5 parų iki 7 parų pratęsta gydymo trukmė.

[tekstas]: informacija, kurią reikia įrašyti

<tekstas>: Galimybės, kurias reikia pasirinkti atitinkamais atvejais

Pirminė pakuotė

5. IŠLAUKA (QRD forma v9.0) / 5. IŠLAUKA (QRD forma v8.2)

Skerdienai ir subproduktams taikytiną išlauką reikia iš dalies pakeisti taip:

[Gyvūnų rūšys]

Skerdiena ir subproduktai: x parų^[1], kai gydymo trukmė – <3 paros> <3–5 paros>^[2];
y parų^[3], kai gydymo trukmė – <4–7 paros> <6–7 paros>^[4].

^[1] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis.

^[2] Iš pradžių patvirtinta gydymo trukmė.

^[3] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis + 2 parų saugumo laikotarpis.

^[4] Nuo 3 ar 5 parų iki 7 parų pratęsta gydymo trukmė.

[tekstas]: informacija, kurią reikia įrašyti

<tekstas>: Galimybės, kurias reikia pasirinkti atitinkamais atvejais

C. Pakuotės lapelis

4. Naudojimo indikacijos (QRD forma v9.0) / 4. INDIKACIJA (-OS) (QRD forma v8.2)

Kai taikytina, reikia išbraukti šiuos patogenus:

visas *Enterobacterales* šeimai priskiriamas rūšis, ypač *Salmonella* spp., *Escherichia coli* ir *Proteus* spp.,
Bacteroides fragilis,
Bordetella bronchiseptica,
Campylobacter spp.,
Nocardia spp.,
Pseudomonas spp., ypač *Pseudomonas aeruginosa*,
Rickettsia spp.
Staphylococcus intermedius grupei priskiriamas rūšis, ypač *S. intermedius* ir *S. pseudintermedius*,
betalaktamazę gaminančius *Staphylococcus* spp.

Kai taikytina, reikia išbraukti:

- visas su salmonelioze susijusias indikacijas;
- indikaciją „Dusulys“ – su visomis paskirties gyvūnų rūšimis, išskyrus arklius, susijusių indikacijų sąraše;
- indikaciją „Nuovalų užsilaikymas“ – su visomis paskirties gyvūnų rūšimis, išskyrus arklius, susijusių indikacijų sąraše.

Kai taikytina, reikia pakeisti:

- formuluotę „*Staphylococcus aureus* (atsparus penicilinui G)“ formuluote „*Staphylococcus aureus*“.
- formuluotę „Nuovalų užsilaikymas“ formuluote „Užsilaikiusių vaisiaus plėvių sukeliama ūminio sepsinio metrito prevencija“ su arkliais susijusių indikacijų sąraše.

Prireikus peržiūrėti šią nomenklatūrą:

- įrašyti „*Glaesserella parasuis*“ vietoj „*Haemophilus parasuis*“;
- įrašyti „*Mannheimia haemolytica*“ vietoj „*Pasteurella haemolytica*“;
- įrašyti „*Trueperella pyogenes*“ vietoj „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

6. Specialieji įspėjimai (QRD forma v9.0) / 12. SPECIALUSIS (-IEJI) ĮSPĖJIMAS (-AI) (QRD forma v8.2)

Specialieji įspėjimai: (QRD forma v9.0) / Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams: (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti šiomis rekomendacijomis:

Absorbuotas benzilpenicilinas prastai prasiskverbia pro biologines membranas (pvz., kraujo–galvos smegenų barjerą), nes jis jonizuotas ir prastai tirpsta riealuose. Pavyzdžiui, *Streptococcus suis* ar *Listeria monocytogenes* sukeltos meningito ar CNS infekcijų gydymas šiuo vaistu gali būti neveiksmingas. Be to, benzilpenicilinas prastai prasiskverbia į žinduolių ląsteles, todėl šis vaistas gali būti nelabai veiksmingas gydant viduląstelių patogenų, pvz., *Listeria monocytogenes*, sukeltas infekcijas.

Kai taikytina, atskirų registracijos pažymėjimų tekstą reikia papildyti toliau pateikta formuluote, atsižvelgiant į tikslinius patogenus, pagal kurių sukeltų infekcijų indikacijas vaistą galima naudoti atitinkamų rūšių paskirties gyvūnams.

Buvo pranešta apie padidėjusias MIK vertes arba bimodalinį pasiskirstymą rodantį įgytą bakterijų atsparumą:

- kiaulėms – *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., sukeliančios MMA (DPAS), *Streptococcus* spp. ir *S. suis*;
- galvijams – *Fusobacterium necrophorum*, sukeliančios metritą, ir *Mannheimia haemolytica* (tik kai kuriose valstybėse narėse), taip pat *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* ir *Trueperella pyogenes*;
- šunims – *S. aureus*, koagulazės negaminantys *Staphylococci* ir *Enterococcus* spp.;
- katėms – *Staphylococcus aureus* ir *Staphylococcus felis*.

Šių bakterijų sukeltų infekcijų gydymas šiuo veterinariniu vaistu gali būti kliniškai neveiksmingas.

7. Nepageidaujamos reakcijos (QRD forma v9.0) / 6. NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų, kurie įregistruoti pagal paršelių gydymo indikacijas, informacinius dokumentus reikia papildyti šia formuluote:

Gydant jaunos paršelius, nustatytas sisteminis toksinis poveikis, kuris yra trumpalaikis, bet gali būti laikomas mirtinu, ypač naudojant didesnes vaisto dozes.

8. Dozės, naudojimo būdai ir metodas kiekvienai rūšiai (QRD forma v9.0) / 8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose dabartinę rekomendaciją dėl gydymo trukmės reikia pakeisti šia formuluote.

Gydymo trukmė – nuo 3 iki 7 parų.

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti šiomis rekomendacijomis:

Atitinkamą gydymo trukmę reikėtų pasirinkti atsižvelgiant į klinikinius poreikius ir į tai, kaip sveiksta gydomas gyvūnas kiekvienu konkrečiu atveju. Reikėtų atsižvelgti į tikslinio audinio prieinamumą ir tikslinio patogeno charakteristikas.

Kai taikytina, reikia išbraukti bet kokią informaciją apie 48 valandų intervalą tarp injekcijų:

- kitoms paskirties gyvūnų rūšims, išskyrus arklius;
- arkliams – jei dozė mažesnė nei 20 mg/kg kūno svorio.

Tais atvejais, kai leista naudoti mažesnes vaisto dozes, apatinę dozės ribą reikia pakeisti šiomis vertėmis:

- 10 mg/kg kūno svorio – galvijams, avims, ožkoms ir kiaulėms;
- 12 mg/kg kūno svorio – arkliams;
- 20 mg/kg kūno svorio – šunims ir katėms.

Rekomendacijas dėl konkrečių dozių, kurios yra didesnės už pirmiau nurodytas, ir dozių ribas reikia palikti taip, kaip yra.

10. Išlauka (QRD forma v9.0) / 10. IŠLAUKA (QRD forma v8.2)

Skerdienai ir subproduktams taikytiną išlauką reikia iš dalies pakeisti taip:

[Gyvūnų rūšys]

Skerdiena ir subproduktai: x parų^[1], kai gydymo trukmė – <3 paros> <3–5 paros>^[2];
y parų^[3], kai gydymo trukmė – <4–7 paros> <6–7 paros>^[4].

^[1] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis.

^[2] Iš pradžių patvirtinta gydymo trukmė.

^[3] Iš pradžių patvirtinta išlauka paromis + 2 parų saugumo laikotarpis.

^[4] Nuo 3 ar 5 parų iki 7 parų pratęsta gydymo trukmė.

[tekstas]: informacija, kurią reikia įrašyti

<tekstas>: Galimybės, kurias reikia pasirinkti atitinkamais atvejais