

I pielikums
Valsts līmenī reģistrētu veterināro zāļu saraksts

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Austrija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Austrija	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Beļģija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Beļģija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Beļģija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Beļģie	Deposil	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadišanai
Beļģija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadišanai
Beļģija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadišanai
Bulgārija	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai
Bulgārija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadišanai
Bulgārija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadišanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Bulgārija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Bulgārija	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, teļi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Horvātija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Kipra	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas (pieauguši)	Intramuskulārai ievadīšanai
Čehija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Čehija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas, suņi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Čehija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekčnī suspenze pro skot, prasata a koně	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas (pieauguši)	Intramuskulārai ievadīšanai
Čehija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekčnī suspenze	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Dānija	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Dānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Dānija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Igaunija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Igaunija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Somija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Somija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Somija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen Vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Somija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Somija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Francija	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Francija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Francija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Francija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi	Intramuskulāra , intramammāra lietošana
Vācija	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas, suņi	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Vācija	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Vācija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Vācija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvniek u sugas	Ievadišanas veids
Grieķija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Grieķija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Ungārija	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Ungārija	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.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Ungārija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Ungārija	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.	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Ungārija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Islande	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaína benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Īrija	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	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Īrija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Īrija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Īrija	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Īrija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Itālija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Itālija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Itālija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Itālija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Latvija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Latvija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Latvija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Lietuva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinē suspensija	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Lietuva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinē suspensija galvijams, kiauļēms ir arkliams	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Lietuva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinē suspensija galvijams, avims ir kiauļēms	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Lietuva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinē suspensija	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Luksemburga	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Luksemburga	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Luksemburga	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belģie	Deposil	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Luksemburga	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Luksemburga	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas (pieauguši)	Intramuskulārai ievadīšanai
Norvēģija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulāra , subkutāna, intraperitoneāla , intrasinovāla, intrauterīna lietošana

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Norvēģija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Norvēģija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Norvēģija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Polija	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Polija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Polija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Portugāle	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Portugāle	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Portugāle	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Portugāle	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Portugāle	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Rumānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Rumānija	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Slovākija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Slovākija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensija na injekciju pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas (pieauguši)	Intramuskulārai ievadīšanai
Slovēnija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Slovēnija	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	Prokaína benzilpenicilīns	297,7 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Prokaína benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, pārtikā neizmanto jami zirgi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Spānija	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Zviedrija	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, kazas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Zviedrija	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Zviedrija	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Zviedrija	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Zviedrija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Nīderlande	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Nīderlande	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Nīderlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai
Nīderlande	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Prokaīna benzilpenicilīns	300,000 IU/ml	Suspensija injekcijai	Cūkas, sivēni, suņi, kaķi	Intramuskulārai ievadišanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Nīderlande	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas (> 25 kg)	Intramuskulārai ievadīšanai
Nīderlande	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Nīderlande	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, aitas, cūkas, suņi, kaķi	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, zirgi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	Prokaīna benzilpenicilīns	300 mg/ml	Suspensija injekcijai	Liellopi, aitas, cūkas	Intramuskulārai ievadīšanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Prokaīna benzilpenicilīns	30% w/v	Suspensija injekcijai	Liellopi, cūkas	Intramuskulārai , subkutānai ievadīšanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un zāļu informācijas grozījumu pamatojums

Vispārējs kopsavilkums zinātniskajam novērtējumam par veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā atsevišķu aktīvo vielu, kas paredzēta kā suspensija injekcijām (skat. I pielikumu)

Ievads

Prokaīna benzilpenicilīns ir benzilpenicilīna sāls, kas pieder dabīgo, šaura spektra penicilīnu grupai (pret beta-laktamāzi jutīgi penicilīni; AMEG D kategorija). Prokaīna benzilpenicilīnu saturošas veterinārās zāles gadu jau desmitiem plaši lieto liellopiem, zirgiem, aitām, kazām, cūkām, suņiem un kaķiem, lai ārstētu dažādas infekcijas, ko izraisa baktērijas un kas ietekmē, piemēram, urīnceļu, elpceļu vai reproduktīvo sistēmu.

Beta-laktāma antibiotikas, piemēram, penicilīns, novērš aktīvi augošās baktēriju šūnu sienas veidošanos, ietekmējot peptidoglikānu sintēzes pēdējo posmu. Penicilīni izraisa baktericīdu iedarbību, bet izraisa tikai augošu baktēriju līzi. Grampozitīvajās baktērijās β -laktāmi ne tikai novērš galīgo peptidoglikānu šķērssaistīšanos, bet arī stimulē lipoteihoskābes izdalīšanos, izraisot pašnāvības reakciju, kas izpaužas kā peptidoglikāna noārdīšanās autolizīnos.

Nesen saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu iesniegto decentralizēto procedūru laikā konstatēts, ka ārstēšanas ilgums ar prokaīna benzilpenicilīna veterinārajām zālēm Eiropas Savienībā nav saskaņots.

Vācija norādīja, ka vairākām Eiropas Savienībā reģistrētām veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā vienīgo aktīvo vielu suspensijām injekcijām, ieteicams 1–3 dienas vai 3–5 dienas ilgs ārstēšanas kurss ar vienu injekciju ik pēc 24 stundām. Prokaīna benzilpenicilīna zālēm, kas Vācijā reģistrētas "tikai" nacionālās procedūras ietvaros, vairumā gadījumu ārstēšana ilgst vismaz 3 dienas (injekcija ik pēc 24 stundām) bez augšējās robežas. Vairāku zāļu gadījumā ieteicams turpināt ārstēšanu divas dienas pēc klīnisko pazīmju parādīšanās. Šo neviendabīgumu vēl vairāk uzsver veterinārās zāles, kuras ir apstiprinātas maksimālajam ārstēšanas ilgumam, kas ir 3, 4 vai 5 dienas, savukārt citām veterinārajām zālēm nepieciešamais minimālais ārstēšanas ilgums ir 3 vai 4 dienas.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ārstēšanas ilgums no 1 līdz 3 dienām var vairs nevar būt piemērots, lai efektīvi ārstētu visas norādītās indikācijas. Publicētajā literatūrā (piemēram, Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³) ir norādīts, ka 3 dienas ir minimālais nepieciešamais ārstēšanas ilgums, bet var būt nepieciešams ilgāks ārstēšanas laiks, un tas palielina bažas, ka ārstēšanas ilgums, kas ir mazāks par 3 dienām, varētu būt nepietiekams. To apstiprina arī fakts, ka benzilpenicilīns ir laika ziņā atkarīgs antibakteriāls līdzeklis, t. i., farmakokinētiskās/farmakodinamiskās (PK/PD) analīzes dzinējspēks ir %T>MIC (laika daļa, kas pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju [MIC], kas ir laikposms, kurā koncentrācija pārsniedz mērķa baktēriju minimālo inhibējošo koncentrāciju).

Turklāt vairākās publikācijās ir uzsvērts, ka ārstēšanai ar prokaīna benzilpenicilīnu var būt nepieciešamas 5 dienas vai ilgāks laiks, piemēram, *Leptospira spp.* (Ross and Rentko, 2000⁴),

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

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

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

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

Clostridium spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli and Oliver, 1999⁶) vai *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kuneh, 1999⁷) izraisītu infekciju ārstēšanai.

Tāpēc Vācija uzskatīja, ka ir svarīgi, lai ārstēšanas ilgums būtu pietiekams, lai nodrošinātu prokaīna benzilpenicilīnu kā vienu aktīvo vielu saturošu veterināro zāļu efektīvu lietošanu un izvairītos no nevajadzīga mikrobu rezistences izveidošanās riska.

No otras puses, Vācija arī uzskatīja, ka maksimālais ārstēšanas ilgums jāierobežo līdz terapeitiski nepieciešamajam minimumam, lai izvairītos no nevajadzīgas antibiotiku iedarbības uz dzīvniekiem, samazinātu nevēlamas ietekmes risku, izvairītos no nevajadzīga mikrobu rezistences attīstības riska un novērstu jebkādu nevajadzīgu penicilīna iekļūšanu vidē, kas rada novēršamu iedarbības risku attiecībā uz vidi un arī patērētāju.

Visbeidzot, Vācija uzskatīja, ka ir jāpārskata dozēšanas režīms (t. i., lietošanas devas un ārstēšanas ilgums katrai mērķsugai) attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā vienu aktīvo vielu suspensijas injekcijām formā, lai nodrošinātu šo veterināro zāļu drošu un efektīvu lietošanu un novērstu nevajadzīgu rezistences attīstības risku videi un patērētājam.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Lai Veterināro zāļu komiteja varētu novērtēt dozēšanas režīmu, bija jāņem vērā vēl divi aspekti: dozēšanas intervāls (kas ir savstarpēji saistīts ar lietošanas devu un ir ļoti svarīgs tādām antimikrobiālam līdzeklim kā penicilīns, kura efektivitāte ir atkarīga no minimālās inhibējošās koncentrācijas laika) un paši mērķa patogēni, kuriem dozēšanas režīmam jābūt piemērotam.

Vairāki reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza patentētus preklīniskos un klīniskos datus, datus par mērķa patogēnu uzņemību pret prokaīna benzilpenicilīnu, farmakokinētiskās/farmakodinamiskās analīzes modeļus, kā arī publicēto zinātnisko literatūru, lai pamatotu dozēšanas režīmus, indikācijas un jebkādu ietekmi uz mikrobu rezistences attīstību, mērķa dzīvnieku drošumu, vidi un patērētāju.

Tā kā attiecīgās zāles ir jau ilgu laiku (sākot no 20. gadsimta 60. gadiem) reģistrētas vai ir ģenēriskas zāles, pieejamie dati bija nepilnīgi un bieži vien novecojuši. Pieejamo datu (lauka pētījumu, kā arī dozēšanas noteikšanas un lietojamo devu apstiprināšanas pētījumu) ierobežojumu dēļ Veterināro zāļu komitejai galvenokārt bija jābalsta savs novērtējums uz prokaīna benzilpenicilīna efektivitātes preklīnisko datu kopu (it īpaši uz farmakodinamikas un farmakokinētikas datiem). Novērtēšanas laikā tika veikti četri pasākumi:

1. Vispirms tika izmantota vienkāršota pieeja, lai iepriekš izvēlētos atbilstošas mērķa baktērijas un indikācijas. Farmakokinētikas pētījumos iegūtās maksimālās koncentrācijas plazmā tika izmantotas kā aizstājradītājs, lai novērtētu, vai iegūtā penicilīna koncentrācija varētu būt pietiekami augsta, lai atbilstu minimālajai inhibējošajai koncentrācijai (t. i., $C_{max} > MIC$). Tā rezultātā tika ierosināts no indikācijām dzēst mērķa baktērijas, uz kurām neattiecas $C_{max} > MIC$. Ja paaugstinātās minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtības vai divmodālā sadalījuma profili liecināja par iegūtu rezistenci pret konkrētām baktērijām, šie mērķa patogēni tika saglabāti indikācijās, bet tika ierosināts attiecīgu brīdinājumu iekļaut zāļu apraksta kopsavilkuma 3.4. apakšpunktā (QRD veidne v.9) /4.4 (QRD veidne v.8.2.) un attiecīgajā zāļu lietošanas instrukcijas iedaļā.
2. Pēc tam, lai novērtētu lietošanas devu un ārstēšanas intervālus, izmantotajā pieejā izmantoja plazmas koncentrācijas robežvērtību 0,06 µg/ml, kas norāda uz uzņemīgākajiem mērķa

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

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

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. izdevums: 395.–396. lpp., 1999. gads.

patogēniem, kuriem bija nepieciešama minimālā deva 50 % apmērā no dozēšanas intervāla (50 % T>MIC). Šo pieeju izmantoja, lai noteiktu minimālās devas un maksimālos ārstēšanas intervālus, kas izslēdz tās ārstēšanas stratēģijas, kuras, visticamāk, nebūs veiksmīgas pat attiecībā uz visuzņēmīgākajām baktērijām.

3. Trešajā posmā, lai noteiktu ārstēšanas ilgumu, izmantotā pieeja galvenokārt bija balstīta uz vispārējiem principiem un prokaīna benzilpenicilīna iedarbības veidu. Tika ņemti vērā arī daži pieejamie klīniskie pētījumi, publicētā zinātniskā literatūra un pieejamie dati par cilvēkiem paredzētām zālēm. Tika ierosināts saskaņots minimālais un maksimālais ārstēšanas ilgums, lai līdzsvarotu mērķi nodrošināt efektīvu ārstēšanu visām indikācijām un mikrobu rezistences attīstības risku, ņemot vērā arī piesardzīgas lietošanas principus.
4. Visbeidzot, pamatojoties uz ierosinātajām izmaiņām indikāciju sarakstā, dozēšanas režīmā un ārstēšanas ilgumā, tika apsvērts piemērots zāļu izdalīšanās periods produktīvajām sugām, iespējamā ietekme uz mērķa dzīvnieku drošību un attiecīgo produktu vides riska novērtējums. Tāpat tika apsvērtā iespējamā ietekme uz mikrobu rezistences attīstības risku.

Indikācijas

Primārie informācijas avoti, ko izmantoja, lai novērtētu prokaīna benzilpenicilīna efektivitāti attiecībā uz apstiprinātām zāļu indikācijām šajā pārskatīšanas procedūrā, ietvēra preklīniskos datus, piemēram, *in vitro* minimālās inhibējošās koncentrācijas datus un penicilīna plazmas koncentrāciju pēc prokaīna benzilpenicilīna injekcijām, ko iesniedza dažādi reģistrācijas apliecību īpašnieki.

Par vairākiem mērķa patogēniem iesniegtie minimālās inhibējošās koncentrācijas dati liecināja par zemu antimikrobiālo uzņēmību vai iespējamu (mikrobioloģisko) rezistenci pret benzilpenicilīnu. To atspoguļo paaugstinātas minimālās inhibējošās koncentrācijas datu vērtības vai bimodālā sadalījuma profili, kas norāda uz iegūtu mikrobu rezistenci, kas var izraisīt klīniskās efektivitātes trūkumu, ārstējot ar benzilpenicilīnu. Tas attiecas uz *Fusobacterium necrophorum*, kas izraisa metritu, *Mannheimia haemolytica* (izņemot Somijas izcelsmes izolātus), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus hromogenes* liellopiem, *Staphylococcus* spp., kas izraisa MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. un *S. suis* cūkām, *Staphylococcus aureus*, koagulāzes negatīvie stafilokoki, kā arī *Enterococcus* spp. suņiem un *Staphylococcus aureus* un *Staphylococcus felis* kaķiem. Ziņojumiem par gadījumiem tika noteikti vēl citi mērķa patogēni ar paaugstinātām minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtībām, tāpēc pastāv aizdomas, ka liellopiem pret *Actinobacillus lignieresii* un *Trueperella pyogenes* ir rezistentas apakšpopulācijas. Veterināro zāļu komiteja ieteica indikācijās saglabāt mērķa patogēnus ar paaugstinātām minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtībām vai bimodāla sadalījuma profiliem, kas liecina par mikrobu rezistenci, taču tika ierosināts ietvert konsultatīvu brīdinājumu zāļu apraksta 3.4. apakšpunktā (QRD veidne v9.0) / 4.4(QRD veidne v8.2).

Enterobaktēriju saime, jo īpaši *Salmonella* spp., *Escherichia coli* un *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, lielākā daļa *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. un *Pseudomonas* spp., jo īpaši *Pseudomonas aeruginosa*, kā arī beta-laktamāzi sintezējošas *Staphylococcus sugas*, pēc būtības ir rezistentas pret benzilpenicilīnu. Tāpēc Veterināro zāļu komiteja ieteica dzēst šos patogēnus no visām indikācijām, un attiecīgā informācija tika iekļauta farmakodinamikas sadaļā (zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā (QRD veidne v9.0) / 5.1. apakšpunktā (QRD veidne v8.2)).

Ziņots par *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius* grupas, jo īpaši *S. intermedius* un *S. pseudintermedius* monomodālā sadalījuma profiliem ar ļoti augstām minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtībām. Tā kā tas liecina par visas populācijas mikrobu rezistenci, ir ļoti iespējams, ka šos mērķa patogēnus nevar efektīvi ārstēt ar benzilpenicilīnu, tāpēc Veterināro zāļu komiteja ieteica arī tos dzēst no indikācijām.

Tā kā penicilīns nespēj iekļūt starpšūnu telpā, nav sagaidāms, ka tas varētu būt zidītāju šūnās atbilstošās koncentrācijās, lai ārstētu infekcijas, ko izraisa *Rickettsia* spp., kuras ir obligātas šūnu

intracelulārās gramnegatīvās baktērijas. Tāpēc Veterināro zāļu komiteja ieteica no indikācijām svītrot arī *Rickettsia* spp.

Attiecībā uz neobligātām intracelulārām baktērijām, kā arī centrālās nervu sistēmas infekcijām Veterināro zāļu komiteja ieteica iekļaut zāļu apraksta 3.4./4.4. apakšpunktā šādu brīdinājumu: "Pēc absorbcijas benzilpenicilīns vāji pārvar bioloģiskās membrānas (piemēram, asins-smadzeņu barjeru), jo tas ir jonizēts un slikti šķīst taukos. Šo zāļu lietošana meningīta vai centrālās nervu sistēmas infekciju ārstēšanai, ko izraisa, piemēram, *Streptococcus suis* vai *Listeria monocytogenes*, var nebūt efektīva. Turklāt benzilpenicilīns vāji iesūcas zidītāju šūnās, un tādēļ šīm zālēm var būt maza ietekme uz intracelulāro patogēnu, piemēram, *Listeria monocytogenes*, ārstēšanu."

Visbeidzot, Veterināro zāļu komiteja ieteica pārskatīt visas indikācijas atbilstoši pašreizējai baktēriju nomenklatūrai, kā arī svītrot indikācijas "kumelju ienāši" un "nedot pēc dzemdībām" no visām mērķa sugām, izņemot zirgus, jo tās rodas tikai zirgiem. Turklāt, lai atspoguļotu pašreizējo terminoloģiju, uz zirgiem attiecināmie vārdi "nedot pēc dzemdībām" būtu jāaizstāj ar "akūta septiskā metrīta, ko izraisa saglabātās augļa membrānas, profilakse".

Lietošanas deva un ārstēšanas intervāls

Dažādām dzīvnieku mērķa sugām ir dažādas apstiprinātas prokaīna benzilpenicilīna devas (lietošanas devu diapazoni). Lietošanas devas atšķiras no attiecīgi minimums aptuveni 5 mg uz kilogramu ķermeņa svara liellopiem un zirgiem, 6 mg uz kilogramu ķermeņa svara cūkām, 7 mg uz kilogramu ķermeņa svara aitām, suņiem un kaķiem un 10 mg uz kilogramu ķermeņa svara kazām līdz maksimums aptuveni 60 mg uz kilogramu ķermeņa svara visām dzīvnieku mērķa sugām.

Lai gan vairākums zāļu, uz kurām attiecas šis atzinuma pieprasījums, ir apstiprinātas 24 stundu ārstēšanas intervāliem, četras veterinārās zāles ir apstiprinātas ar 24 stundu vai 48 stundu ārstēšanas intervālu. Turpmāk tekstā šīs zāles tiek sauktas par "īslaicīgas iedarbības zālēm". Turklāt lietošanai liellopiem un cūkām ir reģistrēti daži ilgstošas iedarbības prokaīna benzilpenicilīna preparāti, kuri ir atkārtoti izmantojami ārstēšanai pēc 72 stundām, ja dzīvnieki šajā laikā vēl nav izārstēti. Šīs veterinārās zāles tika iekļautas novērtējumā, un, kur iespējams, tika izdarīti secinājumi par posoloģiju. Tomēr, ja vien nav skaidri noteikts citādi, aprēķini un paskaidrojumi attiecas uz tām zālēm, kuriem nav ilgstošas iedarbības.

Kopumā klīniskie dati par iedarbīgumu bija ierobežoti, un neviens no reģistrācijas apliecību īpašniekiem nesniedza nekādus patentētu pētījuma datus par lietošanas devas pamatojumu. Tomēr vairāki reģistrācijas apliecību īpašnieki savās atbildēs kritiski apsprieda apstiprinātos dozēšanas režīmus un daži iesniedza FK/FD modeļus par dzīvnieku mērķa sugām (t.i. par liellopiem un cūkām), par kurām bija pieejami pietiekami dati.

Benzilpenicilīnam kā no laika (T) atkarīgai antibiotikai $T > MIC$ ir FK/FD parametrs, kas vislabāk korelē ar klīnisko efektivitāti. Atkarībā no mērķa baktērijām un saskaņā ar publicēto literatūru (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) plazmas līmenim jābūt augstākam par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIC) 50–70 % no dozēšanas intervāla.

Tomēr jāatzīmē, ka nav atbilstoši izmantot $T > MIC$ 50–70 % lietošanas devu intervālā kā vienīgo kritēriju, lai nodrošinātu efektivitāti attiecībā uz pašreizējām lietošanās devām un intervāliem saistībā ar apstiprinātām indikācijām un mērķa patogēniem. No vienas puses, pastāv trūkumi pašā

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

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

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

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

metodoloģijā (piemēram, trūkst mērķa audu koncentrācijas, sadalīšanās efekta) un problēmas ar pieejamo datu kvalitāti (piemēram, novecojušas analītiskās metodes, trūkst pārrēķina koeficientu). No otras puses, nav norādīta vismaz daļa no nepieciešamajiem datu punktiem par vairākām lietošanas devām un dzīvnieku mērķa sugām. Turklāt vairākiem indikāciju sarakstā iekļautajiem mērķa patogēniem trūkst minimālās inhibējošās koncentrācijas vērtību.

Līdzīgi iemesli arī neļāva pielāgot modelēšanas pieeju, ko iesniedzis viens no reģistrācijas apliecības īpašniekiem.

Kopumā, tā kā lietošanas devu diapazons noteikšana nebija iespējama, Veterināro zāļu komiteja varēja noteikt tikai minimālās devas un maksimālos ārstēšanas intervālus, un tas var izslēgt tās ārstēšanas stratēģijas, kuras varētu nedarboties attiecībā pat uz visjutīgākajām baktērijām, lai mazinātu nesekmīgas ārstēšanas risku nepietiekamu lietošanas devu dēļ. Tāpēc izmantotajā pieejā izmantoja plazmas koncentrācijas sliekšni 0,06 µg/ml, kas indicēts uzņēmīgākajiem mērķa patogēniem. Šo vērtību ierosināja dažādi reģistrācijas apliecību īpašnieki, to pamatojot ar atsaucēm uz datiem un literatūru, un Veterināro zāļu komiteja to uzskatīja par pieņemamu. Tam ir nepieciešami vismaz 50 % no dozēšanas intervāla (50 % T>MIC). Lai gan minimālās lietošanas devas un maksimālie ārstēšanas intervāli ir noteikti, pamatojoties uz FK/FD apsvērumiem, tie šajā novērtējumā ir pārbaudīti, izmantojot visus pieejamos klīniskos datus, lai apstiprinātu, ka nevienam no tiem nav pierādīta efektivitāte nevienai mērķsugai, izmantojot lietošanas devu, kas zemāka par ierosināto minimālo devu, vai ar ārstēšanas intervālu, kas ilgāks par ierosināto.

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem par dažādām iepriekš minētajām lietošanas devām un ārstēšanas intervāliem, Komiteja dažādām dzīvnieku mērķa sugām ieteica šādas minimālās lietošanas devas un maksimālos ārstēšanas intervālus attiecībā uz īslaicīgas iedarbības prokaīna benzilpenicilīna preparātiem:

Dzīvnieku mērķa sugas	Minimālā lietošanas deva	Maksimālais lietošanas devas intervāls
Liellopi, aitas, kazas, cūkas	10 mg/kg	24 h
Zirgi	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Suņi, kaķi	20 mg/kg	24 h

Komiteja arī ieteica, lai veterinārajām zālēm, kas reģistrētas 24 un 48 stundu ārstēšanas intervālam, tiek visām mērķsugām, izņemot zirgus, izdzēsta iespēja pagarināt ārstēšanas intervālu līdz 48 stundām. Iesniegtie FK/FD dati, kā arī klīniskie dati liecināja, ka 24 stundu, kā arī 48 stundu dozēšanas intervālam vajadzētu būt iedarbīgam zirgu ārstēšanā, ja dzīvniekiem, kurus ārstē ik pēc 48 stundām, tiek ievadīta minimālā deva 20 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Visbeidzot, attiecībā uz ilgstošas iedarbības zāļu formām, pamatojoties uz pieejamajiem efektivitātes pētījumiem un farmakokinētikas pētījumiem, nebija nekādu pierādījumu, kas ļautu pieņemt, ka liellopiem un cūkām ir nepietiekams 72 stundu dozēšanas intervāls ar 20 mg uz kilogramu ķermeņa masas lielu devu. Tāpēc to dozēšanas režīmi paliek nemainīgi.

Ārstēšanas ilgums

Tiem prokaīna benzilpenicilīna preparātiem, uz kuriem attiecas šī pārskatīšanas procedūra, reģistrētais ārstēšanas ilgums bija no 1 dienas, ar nenorādītu maksimālo dienu skaitu. Turklāt vairākos zāļu aprakstos norādītais ārstēšanas ilgums šķita nepārliecinošs, un bija arī dažas veterinārās zāles, kurām tas nebija skaidri norādīts.

Netika iesniegti preklīniskie dati un tika iesniegti ļoti ierobežoti klīniskie dati, lai pamatotu jebkādu ārstēšanas ar prokaīna benzilpenicilīnu ilgumu.

Tiek pieņemts, ka nepieciešamais ārstēšanas ilgums slimībai ar noteiktu aktīvo vielu būtiski neatšķiras, izmantojot produktus ar vienu un to pašu ievadišanas veidu. Tā kā šīs pārskatīšanas procedūras laikā aplūkoto zāļu indikācijas bieži ir līdzīgas, tiek uzskatīts, ka ir saprātīgi saskaņot ārstēšanas ilgumu visām zālēm. Ņemot vērā garo to slimību un mērķa patogēnu sarakstu, saistībā ar kuriem prokaīna benzilpenicilīns ir lietošanai apstiprināts, kā arī plašās un ļoti nespecifiskās indikācijas, Veterināro zāļu komiteja uzskatīja par nepieciešamu norādīt ārstēšanas periodu. Laika periods ļauj atbildīgajam veterinārārstam pielāgot ārstēšanas ilgumu atkarībā no klīniskajām vajadzībām un konkrētā dzīvnieka individuālās atveseļošanās. Turklāt tas nodrošina to, ka var atbilstoši ārstēt plašu patogēnu spektru, kuram ir apstiprināts prokaīna benzilpenicilīns, tostarp ļoti jutīgus patogēnus un vieglas infekcijas, kuru dēļ var būt nepieciešams īsāks ārstēšanas laiks, kā arī mazāk uzņēmīgas un smagākas vai hroniskas infekcijas, kuru dēļ var būt nepieciešama ilgāka ārstēšana.

Apsverot atbilstošās apakšējās un augšējās robežas ārstēšanas laika periodam, Veterināro zāļu komiteja ņēma vērā šādus vispārīgos principus. Ņemot vērā to, ka benzilpenicilīns ir no laika atkarīga antibiotika (t. i., antibakteriālā aktivitāte korelē ar laiku, kad "brīvā" (nesaistītā) antibiotiku koncentrācija tiek uzturēta augstāka par patogēna minimālo inhibējošo koncentrāciju ($f T > MIC$)) ar lēnu iedarbības veidu, nepietiekams ārstēšanas ilgums var izraisīt ārstēšanas neveiksmi. Tas, savukārt, var palielināt mikrobu rezistences attīstības risku, pirmkārt, ņemot vērā izlases ietekmi uz penicilīnam pakļauto izdzīvojušo(-ajām) baktēriju populāciju(-ām), un, otrkārt, palielinātās atkārtotas ārstēšanas ar antimikrobiāliem līdzekļiem iespējamību. No otras puses, nevajadzīgi palielināts ārstēšanas ilgums var palielināt nevēlamu blakusparādību risku, izraisīt lielāku antimikrobiālo līdzekļu nonākšanu vidē un palielināt mikrobu rezistences attīstības risku. Turklāt, lai garantētu patērētāju drošību, ir nepieciešama ārstēšanas ilguma augšējā robeža.

Pamatojoties uz apsvērumiem par prokaīna benzilpenicilīna iedarbības veidu un pieejamajiem datiem, Veterināro zāļu komiteja piedāvāja 3 dienas kā apakšējo robežu, jo nebija klīnisku pierādījumu, ka jebkurai indikācijai neilgāka ārstēšana ar benzilpenicilīnu būtu efektīva. Turklāt vismaz 3 dienas ilga ārstēšana atbilst 72 stundām, kā ieteica daži reģistrācijas apliecību īpašnieki.

Papildus šim lēmumam par 3 dienu apakšējo robežu Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka maksimālais ārstēšanas ilgums, kas ir 7 dienas, ir labākais līdzsvars starp vajadzību ārstēt vieglas, akūtas infekcijas un vairāk mērenas līdz smagas infekcijas, lai pilnībā novērstu un samazinātu efektivitāti hronisku infekciju gadījumā.

Ir svarīgi norādīt, ka, lai gan tiek ierosinātas 7 dienas kā augšējā robeža, atbildīgais veterinārārstas pēc saviem ieskatiem (pamatojoties uz klīnisko spriedumu) var pārtraukt ārstēšanu agrāk (piemēram, pēc 3 vai 5 dienām), ja tas ir atbilstoši dzīvnieka klīniskajam stāvoklim. Lai novērstu bažas par to, ka zāles lauka apstākļos lieto 7 dienas bez izšķirības, jākonsultējas ar atbildīgo veterinārārstu par atbilstošo ārstēšanas ilgumu. Tādēļ Veterināro zāļu komiteja ieteica pievienot ieteikumus zāļu apraksta 3.9. apakšpunktā (QRD veidne v9.0) / 4.9 (QRD veidne v8.2).

Attiecībā uz dažām ilgstošas iedarbības prokaīna benzilpenicilīna zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšana, Veterināro zāļu komiteja ierosināja ārstēšanas ilgumu no 1 līdz 2 lietošanas reizēm ar 72 stundu ārstēšanas intervālu. Šis ārstēšanas ilgums atbilst 3–7 dienām, kas ierosinātas īslaicīgas iedarbības prokaīna benzilpenicilīna preparātiem, jo ilgstošas iedarbības preparāti sasniedz pietiekamu līmeni plazmā vidēji uz aptuveni 72 stundām.

Ietekme uz zāļu izdalīšanās periodiem

Ārstēšanas ilgums var ietekmēt zāļu izdalīšanās periodu. Tādēļ tām zālēm, kurām ieteikts lielāks maksimālais ārstēšanas ilgums, tika uzskatīts par nepieciešamu pārskatīt iespējamo ietekmi uz

izdalīšanās periodu. Attiecībā uz zālēm, kurām nav nepieciešama ārstēšanas ilguma pielāgošana, netika uzskatīts, ka ir nepieciešams pārskatīt izdalīšanās periodus, un tie joprojām ir tādi, kā atļauts.

Pieejamie pētījumi par atlieku izzušanu ir heterogēni to vispārējās kvalitātes, lietoto devu (6–30 mg prokaīna benzilpenicilīna uz kilogramu ķermeņa masas), ārstēšanas ilguma (1–5 secīgas dienas ar 24 stundu intervālu un divas reizes ar 72 stundu intervālu ilgstošas iedarbības zāļu gadījumā), pētījuma paraugplānu un izmantoto analītisko pārbaudes metožu ziņā. Turklāt no šiem datiem izdarītie secinājumi par izdalīšanās periodiem identiskām zālēm, kas reģistrētas dažādās dalībvalstīs, atšķiras, piemēram, dažādu drošuma periodu pievienošanas dēļ. Lai gan pašlaik atļautie izdalīšanās periodi tiek noteikti, pamatojoties uz datiem, kas var neatbilst pašreizējām reglamentējošajām prasībām, šie izdalīšanās periodi netiek apšaubīti, jo šīs zāles ir bijušas pieejamas tirgū daudzus gadus un šajā laikā nav konstatētas nekādas pazīmes, kas liecinātu par risku patērētājam.

Tā kā par zālēm, kuru deva tika pielāgota, nebija standarta datu kopas, lai noteiktu drošus izdalīšanās periodus atsevišķām zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra, Veterināro zāļu komitejai bija jāapsver citas pieejas, lai garantētu patērētāju drošību.

Zāļu izdalīšanās periodu ekstrapolāciju dažādām zālēm var apsvērt tikai tad, ja atšķirības zāļu sastāvā, kā arī daļiņu lielums un potenciālās kristalizācijas atšķirības tiek salīdzinātas un rūpīgi apsvērtas, bet tas šīs pārskatīšanas procedūras laikā nebija iespējams.

Tika apsvērti farmakokinētikas/farmakodinamikas un fizioloģiski pamatoti farmakokinētikas (FPPK) modeļi, tomēr Veterināro zāļu komiteja neuzskatīja, ka pieejamās modelēšanas pieejas būtu piemērotas jaunu izdalīšanās periodu noteikšanai šīs pārskatīšanas procedūras ietvaros.

Tā kā neviena no iepriekš aprakstītajām pieejām netika uzskatīta par piemērotu, lai noteiktu atjauninātus zāļu izdalīšanās periodus, Veterināro zāļu komiteja savu lēmumu balstīja uz farmakokinētiskajiem principiem un zināšanām par prokaīna benzilpenicilīna vielas koligatīvajām īpašībām, ko pamato visi pieejamie dati.

Kopumā, pieejamie pierādījumi neliecina par prokaīna benzilpenicilīna sistēmisku uzkrāšanos pēc atkārtotām injekcijām. Tomēr, ņemot vērā ierobežotos datus un no tiem izrietošo nenoteiktību, Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka ir lietderīgi pašlaik atļautajam zāļu izdalīšanās periodam pievienot papildu drošības periodu, lai garantētu patērētāju drošību. Tāpēc apstiprinātajiem to zāļu izdalīšanās periodiem, ar kurām maksimālais ārstēšanas periods tiks pagarināts no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām, būtu jāpievieno vēl 2 dienu drošības periods. Šajā sakarā jānorāda, ka apstiprinātie zāļu izdalīšanās periodi tika uzskatīti par drošiem to atļautajai posoloģijai, un to apstiprina arī tas, ka ES dalībvalstīm nav ziņots par būtiskiem pārkāpumiem saistībā ar penicilīna atliekvielām pārtikas produktos pēc prokaīnu benzilpenicilīna saturošo veterināro zāļu lietošanas. Tāpēc drošības periods ir papildu piesardzības pasākums.

Attiecībā uz pienu Veterināro zāļu komiteja secināja, ka pieejamie dati par laiku līdz 5 ārstēšanas dienām pierāda, ka "stacionārās fāzes" penicilīna koncentrācija pienā rodas pēc otrās dienas. Līdz ar to nav sagaidāma paaugstināta penicilīna atliekvielu koncentrācija pienā, ārstēšanas ilgumam sasniedzot 7 dienas ar tādu pašu lietošanas devu, un izdalīšanās periodi pienam nav jāmaina, lai nodrošinātu patērētāju drošību.

Ietekme uz vides drošumu

Veterināro zāļu komiteja atjaunināja paredzamās koncentrācijas augsnē aprēķinu, lai atspoguļotu ierosināto 7 dienu ārstēšanas periodu liellopiem, cūkām un aitām (pēdu puve), izmantojot Veterināro zāļu komitejas vadlīniju par veterināro zāļu ietekmes uz vidi novērtējumu standartvērtības un aprēķinus, atbalstot VICH vadlīnijas GL6 un GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005–1. red. - 1. lab.).

Gandrīz visu apstiprināto lietošanas devu laikā paredzētā koncentrācija augsnē liellopiem, cūkām un pēdu puvei aitām pārsniedz iedarbības ierobežojumu 100 µg/kg. Tā ir koncentrācija, kurā VICH GL uzskata, ka pastāv potenciāls risks apkārtējai videi un ierosina eksperimentālu II fāzes vides riska novērtējumu. Tā kā II fāzes novērtējums nav pieejams, nav iespējams izdarīt secinājumu par prokaīna benzilpenicilīna radīto (vai neradīto) risku videi, lietojot liellopiem, cūkām un aitām ar pēdu puvi. Tomēr ar dažām zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra, jau ir atļauta 7 dienas ilgs vai ilgāks ārstēšanas kurss. Tādējādi ārstēšanas ilguma ar pārējām zālēm palielināšana līdz 7 dienām radītu tikai tādu pašu potenciālo risku apkārtējai videi lauka līmenī kā pašlaik rada liellopiem, cūkām un aitām (tikai pēdu puvei) jau lietotās zāles ar atļautu 7 dienas ilgu ārstēšanas kursu.

Veterināro zāļu komiteja norādīja, ka esošās zāles, ar kurām ārstēšanas ilgums ir 7 vai vairāk dienas, sākotnēji tika atļautas pirms tika noteikta nepieciešamība pēc vides riska novērtējuma veikšanas atbilstoši VICH GL un ir maz ticams, ka ir novērtēts potenciālais risks apkārtējai videi pēc šo zāļu lietošanas. Tomēr šīs pārskatīšanas procedūras ietvaros netika veikts apstiprināto zāļu radītā vides riska novērtējums un attiecībā uz esošajām zālēm, kuras ir jau atļauts izmantot 7 dienas ilgam ārstēšanas kursam, nav konstatēti nekādi konkrēti pierādījumi par to radīto risku apkārtējai videi.

Arī attiecībā uz zirgiem, kazām un gandrīz visām indikācijām aitām turpmākā riska novērtēšana nav nepieciešama neatkarīgi no ārstēšanas ilguma, jo tiek pieņemts, ka tiek ārstēti tikai atsevišķi dzīvnieki un līdz ar to iedarbība uz vidi ir ierobežota.

Arī saistībā ar kaķiem un suņiem vides riska novērtējums netiek uzskatīts par nepieciešamu.

Ietekme uz mērķa dzīvnieku drošumu

Reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza salīdzinoši lielu datu kopu par mērķa dzīvnieku drošumu un vietējo panesamību, tostarp mērķa dzīvnieku drošuma pētījumus un kombinētos pētījumus par farmakokinētiku un/vai atliekvielām, kā arī par vietējo panesamību visām mērķa dzīvnieku sugām, izņemot kazas.

Papildus patentēto datu nodrošināšanai lielākā daļa reģistrācijas apliecību īpašnieku arī atsaucās uz publicēto literatūru un iesniedza visaptverošu kopsavilkumu par iespējamajām mērķa dzīvnieku drošuma problēmām. Īsumā, neraugoties uz reproduktīvās toksicitātes pētījumu trūkumu, ir labi dokumentēts, ka prokaīna benzilpenicilīns nav ne embriotoksisks, ne mutagēns vai kancerogēns. Turklāt saskaņā ar publicēto literatūru, papildus vietējām reakcijām injekcijas vietā jebkuras citas blakusparādības ir ļoti retas, un dažas zināmās blakusparādības galvenokārt ir raksturīgas paaugstinātas jutības kompleksam, tostarp tās ir jebkura veida alerģiskas reakcijas, piemēram, respiratorā distresa sindroms, tūska vai nātrene.

Kopumā, pamatojoties uz iesniegtajiem pētījumiem, Veterināro zāļu komiteja secināja, ka sistēmiskās blakusparādības ir ļoti retas un ka prokaīna benzilpenicilīnam ir liela drošības rezerve. Reakcijas injekcijas vietā radās dažādām mērķa dzīvnieku sugām, bet lielākoties tās bija vieglas un pārejošas.

Attiecībā uz ierosināto grozījumu ietekmi uz mērķa dzīvnieku drošumu var izdarīt šādus secinājumus:

Nekādi ierosinātie grozījumi un indikāciju vai mērķa patogēnu svītrošana neskartu mērķa dzīvnieku drošību.

Minimālās lietošanas devas 10, 12 vai 20 mg uz kilogramu ķermeņa svara noteikšana dažādām mērķa dzīvnieku sugām neradītu nekādas bažas par mērķa dzīvnieku drošumu.

Pieejamie mērķa dzīvnieku drošuma pētījumi ietvēra vienreizējas injekcijas līdz 40 mg/kg un atkārtotas devas 30 mg/kg liellopiem, atkārtotas devas 30 mg uz kilogramu ķermeņa masas 5 dienu laikā aitām un 60 mg/kg 5 dienu laikā cūkām, suņiem un kaķiem, un nebija pilnīgi nekādu vai nekādu būtisku blakusparādību. Attiecībā uz zirgiem mērķa dzīvnieku drošuma pētījumi aptvēra atkārtotu ievadīšanu

līdz 60 mg/kg 5 dienu laikā ar tikai nelielu un īslaicīgu negatīvu blakusiedarbību, par kuru ziņots saistībā ar šo lietošanas devu.

Pieejamie mērķa dzīvnieku drošuma dati attiecās uz 24 stundu intervālu īslaicīgas iedarbības veterinārajām zālēm visām dzīvnieku mērķa sugām, kā arī 72 stundas ilgstošas iedarbības prokaīna benzilpenicilīna zāļu formām liellopiem un cūkām.

Tika uzskatīts, ka 3–7 dienu ilga ārstēšanas perioda ieviešana nerada bažas par mērķa dzīvnieku drošumu. No vienas puses, ir maz ticams, ka veterināro zāļu ievadīšana 7 dienas varētu izraisīt smagas blakusparādības, jo pētījumos ar dubultu lietošanas devu 5 dienu laikā netika ziņots par nekādām nevēlamām blakusparādībām. No otras puses, dažas no veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu, ir jau daudzas desmitgades atļauts izmantot ārstēšanai 7 un vairāk dienas un farmakovigilances ziņojumos nav konstatēti vērā ņemami nesamērīgi riski.

Šķietami, ne ārstēšanas ilgums, ne lietošanas deva neietekmē injekcijas vietas drošību, jo šīs vietējās reakcijas var rasties jau pēc pirmās injekcijas un nav saistītas ar ievadīto devu. Tas tika pierādīts divos pētījumos ar liellopiem, kuros injicētais tilpums vienā injekcijas vietā bija ierobežots līdz 20 ml un vietējās reakcijas tika novērotas dzīvniekiem, kurus ārstēja ar 20 mg/kg un kuri saņēma galvenokārt 1 vai 2 injekcijas, kā arī dzīvniekiem, kurus ārstēja ar 40 mg/kg un kuri galvenokārt saņēma 3 vai 4 injekcijas.

Tomēr, lai ņemtu vērā to sistēmisko toksisko ietekmi uz jauniem sivēniem, kas ir pārejoša, bet kuru var uzskatīt par potenciāli letālu, jo īpaši lielāku devu gadījumā, Veterināro zāļu komiteja ieteica attiecīgo brīdinājumu iekļaut zāļu apraksta 3.6. apakšpunktā (QRD veidne v9.0) / 4.6. apakšpunktā (QRD veidne v8.2) un attiecīgajā zāļu lietošanas instrukcijas iedaļā.

Ietekme uz mikrobu rezistences veidošanās risku

Brīdinājumu ietveršanai par mērķa patogēnu uzņemību informācijā par zālēm un rezistentu mērķa patogēnu svītrosānu atbilstoši iepriekš minētajiem ieteikumiem būs pozitīva ietekme uz mikrobu rezistences rašanās risku. Informācijā par zālēm norādot konkrētus patogēnus ar jau esošu nedrošu uzņemību, kuru gadījumā prokaīna benzilpenicilīna lietošana var izraisīt klīniskas efektivitātes trūkumu, tiks palīdzēts veterinārārstiem pieņemt apdomīgus lēmumus par ārstēšanu.

Mazākas devas robežvērtības ieviešana saskaņā ar pieeju, kas detalizēti paskaidrota nodaļā par dozēšanu un ārstēšanas intervālu, palīdz samazināt mikrobu rezistences rašanās risku. Novēršot tādu devu lietošanu, kuras ir zem pierādītas efektivitātes robežas pat attiecībā uz visjutīgākajiem mērķa patogēniem dažādās mērķsugās, var ievērojami samazināt mikrobu rezistences rašanās risku.

Turklāt 48 stundu ārstēšanas intervālu svītrosāna mērķsugām, kas nav zirgi, ir vēl viens uzlabojums, lai samazinātu mikrobu rezistences risku. Nodrošinot atbilstošus devu intervālus, ir lielāka iespēja pietiekami ilgu laiku sasniegt atbilstošu audu koncentrāciju, kas pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju.

Tiek uzskatīts, ka rezistences veidošanās risks samazinās, ieviešot 3–7 dienas ilgu ārstēšanas periodu. Pirmkārt, līdz minimumam tiktu samazināts mikrobu rezistences rašanās risks pēc ārstēšanas neveiksmes nepietiekama ārstēšanas ilguma dēļ. Tiktu novērsta arī ilgstoša, vairāk nekā 7 dienas ilga ārstēšana, kas palielina antimikrobu līdzekļu nonākšanu vidē un, piemēram, notekūdeņos, kas veicina mikrobu rezistences veidošanos. Turklāt ilgstoša ārstēšana, kas nepieciešama ārstēto patogēnu samazinātas uzņemības dēļ, veicina mikrobu rezistences attīstību, tāpēc ārstēšanas ilgums vienmēr jāierobežo līdz nepieciešamajam minimumam.

Risku un ieguvumu samērs

Tiešs terapeitiskais ieguvums

Benzilpenicilīns ir šaura spektra pirmās izvēles antibiotika, kas pieder AMEG D kategorijai. Tas ir visaktīvākais līdzeklis pret grampozitīvām baktērijām, un tam ir ierobežota iedarbība pret gramnegatīvām baktērijām. Šīs pārskatīšanas ietvaros novērtēto prokaīna benzilpenicilīnu saturošas veterinārās zāles jau gadu desmitiem tiek lietotas liellopiem, zirgiem, aitām, kazām, cūkām, suņiem un kaķiem, lai efektīvi ārstētu plašu pret benzilpenicilīnu uzņēmīgu baktēriju izraisītu infekciju klāstu, kas ietekmē dažādas orgānu sistēmas.

Papildu ieguvumi

Prokaīna benzilpenicilīnu saturošas veterinārās zāles ir labi panesamas, un tās galvenokārt izraisa tikai vieglas vietējas reakcijas injekcijas vietā un nerada nekādu nopietnu sistēmiskus blakusiedarbību mērķa dzīvniekiem.

Mikrobu rezistence pret benzilpenicilīnu ir labi aprakstīta. Tomēr vairāki mērķa patogēni, jo īpaši grampozitīvās baktērijas, vēl joprojām ir uzņēmīgas pret benzilpenicilīnu.

Riska novērtējums

Kvalitāte un lietotāju drošība nebija šīs pārskatīšanas procedūras tvērumā un tāpēc netika īpaši novērtēta.

Dažām šajā pārskatīšanas procedūras laikā aplūkotajām zālēm tika konstatēts risks, kas liecina par neatbilstošu dozēšanas režīmu, t. i., pārāk mazām devām, pārāk mazu vai pārāk lielu ārstēšanas laiku un pārāk ilgiem ārstēšanas intervāliem saistībā ar to indikācijām.

Neatbilstoša dozēšanas režīma risks ir savstarpēji saistīts ar paaugstinātu mikrobu rezistences attīstības risku. Attiecībā uz pēdējo tika apzināti specifiski mērķa patogēni, kas liecina par mikrobu rezistenci, zemu uzņēmību vai pat raksturīgu rezistenci.

Turklāt tika identificētas indikācijas, kas neatbilst pašreizējai zinātniskajai informācijai.

Izņemot sistēmisku toksisku ietekmi uz maziem sivēniem, citi riski saistībā ar mērķa dzīvnieku veselību netika konstatēti.

Ir konstatēts potenciāls risks patērētāju drošībai saistībā ar zāļu izdalīšanās periodiem tiem produktiem, ar kuriem ārstēšanas periods ir pagarināts līdz 7 dienām.

Zālēm, ko lieto kaķiem, suņiem, zirgiem, kazām un gandrīz visām indikācijām aitām, iedarbība uz apkārtējo vidi ir maza, tāpēc risks apkārtējai videi nav gaidāms. Lielākas iedarbības dēļ potenciāls risks videi teorētiski varētu pastāvēt saistībā ar zālēm, ko lieto liellopiem, cūkām un aitām pēdu puvei.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Ar efektivitāti un mikrobu rezistences attīstību saistītie riski tiks mazināti, pielāgojot minimālo devu dozēšanas limitu līdz 10 mg uz kilogramu ķermeņa masas liellopiem, aitām, kazām un cūkām, līdz 12 mg uz kilogramu ķermeņa masas zirgiem un līdz 20 mg uz kilogramu ķermeņa masas suņiem un kaķiem un svītrojot 48 stundu dozēšanas intervālus visām dzīvnieku mērķa sugām, izņemot zirgus, un zirgiem, ja lietošanas devas ir mazākas par 20 mg uz kilogramu ķermeņa masas, kā arī saskaņojot ārstēšanas ilgumu ar visām zālēm līdz 3–7 dienām.

Turpmākie riska pārvaldības pasākumi ir dažu indikāciju un vairāku mērķa patogēnu svītrošana, kā arī brīdinājumu iekļaušana zāļu informācijā, lai norādītu uz mikrobu rezistenci vai samazinātu uzņēmību pret konkrētiem mērķa patogēniem.

Indikācijas un mērķa patogēni, kas neatbilst pašreizējām zinātniskajām atziņām vai pašreizējai nomenklatūrai, ir attiecīgi jāpārformulē vai jāsvītro.

Ar drošību saistītais risks maziem sīvēniem tiks mazināts, zāļu aprakstā iekļaujot brīdinājumu.

Tad, kad maksimālais ārstēšanas ilgums būs saskaņots kā 7 dienas, risks patērētājam tiks novērst, pievienojot otru zāļu izdalīšanās periodu attiecībā uz ēdamajiem audiem. Pirmais zāļu izdalīšanās periods ir tas, kas ir jau noteikts sākotnēji apstiprinātajam ārstēšanas ilgumam, savukārt otrais ir piemērojams ārstēšanas ilguma pagarināšanai no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām, un tam ir raksturīgs papildu 2 dienu drošības periods. Turklāt Veterināro zāļu komiteja nolēma, ka izdalīšanās periods pienam nav jāmaina, lai nodrošinātu patērētāju drošību.

Tā kā vides risks šīs pārskatīšanas procedūras ietvaros nav novērtēts, jo tirgū jau ir pieejamas dažas zāles ar 7 vai vairāk dienas ilgu ārstēšanas periodu bez jebkāda pierādīta riska drošumam, papildu riska mazināšanas pasākumi vides aizsardzībai netiks iekļauti. Visi riska mazināšanas pasākumi esošajos produktos paliks tādi paši.

Vispārējā riska un ieguvumu samēra novērtējums

Injicējamās prokaīna benzilpenicilīna zāles tiek uzskatītas par efektīvām zālēm pret dažādiem slimību kompleksiem, ko izraisa uzņēmīgās baktērijas mērķa sugām – liellopiem, aitām, kazām, zirgiem, cūkām, suņiem un kaķiem. Benzilpenicilīns ir AMEG D kategorijas antibiotika, kas, kad vien iespējams, jālieto kā pirmās izvēles līdzeklis.

Tāpat kā jebkuras citas antibiotikas, benzilpenicilīns jālieto apdomīgi un tikai tad, ja tas ir medicīniski nepieciešams. Turklāt, kā norāda AMEG, ir jāizvairās no nevajadzīgas lietošanas, pārāk ilgas ārstēšanas un nepietiekamu devu lietošanas.

Izvērtējot devas, intervālus starp devām un ārstēšanas ilgumu, tika konstatēts, ka dažām šajā pārskatīšanas procesā aplūkotajām zālēm bija pārāk mazas devas, pārāk mazs vai pārāk liels ārstēšanas ilgums un pārāk lieli ārstēšanas intervāli. Attiecīgi ir jāpielāgo šo zāļu dozēšanas režīms, lai nodrošinātu ierosināto indikāciju efektīvu lietošanu, vienlaikus līdz minimumam samazinot mikrobu rezistences veidošanās risku. Turklāt ir jāpārskata veterināro zāļu indikācijas, jo īpaši attiecībā uz mērķa patogēnu pašreizējo uzņēmību.

Terapijas ilgums tika papildus novērtēts attiecībā uz mērķa dzīvnieku drošuma, vides un patērētāju drošības riskiem saistībā ar izdalīšanās periodiem. Riska un ieguvumu samērs saglabājas nemainīgs attiecībā uz mērķa dzīvnieku drošumu un vidi. Attiecībā uz zāļu izdalīšanās periodiem tika uzskatīts, ka ierosinātie papildu zāļu izdalīšanās periodi ēdamajiem audiem, kā arī pašlaik atļauto izdalīšanās periodu saglabāšana pienam garantē patērētāju drošību.

Secinājums par riska un ieguvumu samēru

Nemot vērā pārskatīšanas pamatojumu un reģistrācijas apliecību īpašnieku sniegtos datus, Veterināro zāļu komiteja secināja, ka attiecībā uz attiecīgajām zālēm kopējais riska un ieguvumu samērs vēl joprojām ir pozitīvs, piemērojot ieteicamās izmaiņas, kas norādītas informācijā par produktu (skat. III pielikumu).

Informācijas par produktu grozījumu pamatojums (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija)

Tā kā:

- Veterināro zāļu komiteja ņēma vērā saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 82. pantu veikto pārskatīšanas procedūru attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā vienīgo aktīvo vielu un ir pieejamas kā suspensijas injekcijām intramuskulārai un subkutānai ievadīšanai.

- Veterināro zāļu komiteja pārskatīja pieejamos datus, lai pamatotu indikācijas, lietošanas devas (tostarp dozēšanas intervālus), ārstēšanas ilgumu, atliekvielu izdalīšanos, vides risku, mērķa dzīvnieku drošumu un mikrobu rezistences risku sabiedrības veselībai.
- Veterināro zāļu komiteja atzīmēja, ka prokaīna benzilpenicilīnu saturošu veterināro zāļu lietošana ir atļauta jau gadu desmitiem saskaņā ar iepriekšējo tiesisko un zinātnisko regulējumu.
- Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka prokaīna benzilpenicilīns ir antimikrobiāls līdzeklis ar šauru darbības spektru un plašu drošuma robežu, kas vēl joprojām ir kopumā efektīvs pret vairākām izplatītām slimībām produktīvo dzīvnieku sugām. Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka ir svarīgi nodrošināt praktizējošajiem veterinārārstiem nepieciešamos rīkus, lai pareizi lietotu prokaīna benzilpenicilīnu kā pirmās izvēles pretmikrobu līdzekli saskaņā ar AMEG ieteikumiem, vadlīnijām un valstu politikas nostādnēm.
- Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus un pamatojoties uz pieejamajiem datiem, Veterināro zāļu komiteja secināja, ka attiecīgo veterināro zāļu indikācijas un dozēšanas režīmi (devu daudzums un ārstēšanas ilgums) ir jāpārskata.
- Attiecībā uz zālēm, kuru dozēšanas režīms tika grozīts, Veterināro zāļu komiteja secināja, ka būtu jāpārskata izdalīšanās periodi attiecībā uz ārstēto dzīvnieku gaļu un subproduktiem, pievienojot 2 dienu drošības periodu, lai garantētu patērētāju drošību. Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka zāļu izdalīšanās periodi pienam jau nodrošina pietiekamu pārlicību par patērētāju drošību un nav jāgroza.
- Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka ir lietderīgi informācijā par produktu iekļaut papildu informāciju par prokaīna benzilpenicilīna darbības mehānismu un pašreizējo mērķa patogēnu uzņēmību, lai pamatotu attiecīgo zāļu efektīvu lietošanu konkrētām indikācijām.

Veterināro zāļu komitejas atzinums

Tādējādi Veterināro zāļu komiteja uzskatīja, ka riska un ieguvumu samērs veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā vienīgo aktīvo vielu un kas pieejamas kā suspensijas injekcijām intramuskulārai un subkutānai ievadīšanai, vēl aizvien ir pozitīvs, ja tiek veikti grozījumi informācijā par produktu, kā aprakstīts III pielikumā.

Tāpēc Veterināro zāļu komiteja ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecības nosacījumos veterinārajām zālēm, kas satur prokaīna benzilpenicilīnu kā atsevišķu aktīvo vielu suspensijas injekcijām formā.

III pielikums

Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos

Piezīme.

Šie grozījumi, kas izdarīti attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos, ir sagatavoti pārskatīšanas procedūras rezultātā.

Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos

Esošais zāļu apraksts tiek grozīts (attiecīgi teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana) tā, lai atspoguļotu saskaņoto formulējumu, kas sniegts turpmāk, tikai intramuskulārai un subkutānai ievadišanai.

A. Zāļu apraksts

3.2 Lietošanas indikācijas katrai mērķsugai (QRD veidne v9.0) / 4.2. Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas (QRD veidne v8.2)

Ja attiecināms, dzēsiet šādus patogēnus:

Visas enterobaktēriju kārtas sugas, īpaši *Salmonella* spp., *Escherichia coli* un *Proteus* spp.;
Bacteroides fragilis;
Bordetella bronchiseptica;
Campylobacter spp.;
Nocardia spp.;
Pseudomonas spp., īpaši *Pseudomonas aeruginosa*;
Rickettsia spp.;
sugas, kas pieder *Staphylococcus intermedius* grupai, īpaši *S. intermedius* un *S. pseudintermedius*;
beta-laktamāzi veidojošie *Staphylococcus* spp.

Ja attiecināms, izsvītrojiet:

- jebkādas salmonelozes indikācijas;
- kumelju ienāšus visām dzīvnieku mērķa sugām, izņemot zirgus;
- vārdus "Nedot pēc dzemdībām" visām mērķa dzīvnieku sugām, izņemot zirgus.

Ja attiecināms, aizstājiet:

- "*Staphylococcus aureus* (rezistents pret penicilīnu G)" ar "*Staphylococcus aureus*";
- "Nedot pēc dzemdībām" ar "Akūta septiskā metrīta novēršanai, ko izraisa aizturētās augļa segas" zirgiem.

Ja attiecināms, pārskatiet šādu nomenklatūru:

"*Glaesserella parasuis*" vietā lietojiet "*Haemophilus parasuis*";
"*Mannheimia haemolytica*" vietā lietojiet "*Pasteurella haemolytica*";
"*Trueperella pyogenes*" vietā lietojiet "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanbacterium pyogenes*" un "*Corynebacterium pyogenes*".

3.4 Īpaši brīdinājumi (QRD veidne v9.0) / 4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus:

Pēc uzsūkšanās benzilpenicilīns slikti izklūst cauri bioloģiskajām membrānām (piemēram, asins-smadzeņu barjerai), jo tas ir jonizēts un slikti šķīst taukos. Šo veterināro zāļu lietošana meningīta vai centrālās nervu sistēmas (CNS) infekciju ārstēšanai, ko ierosina, piemēram, *Streptococcus suis* vai *Listeria monocytogenes*, var nebūt efektīva. Turklāt benzilpenicilīns slikti iekļūst zīdītāju šūnās, tādēļ šīs veterinārās zāles var būt maz efektīvas intracelulāro patogēnu, piemēram, *Listeria monocytogenes*, ārstēšanā."

Ja attiecināms, pievienojiet šādu formulējumu, ņemot vērā mērķa patogēnus, kas apstiprināti mērķsugām atsevišķu reģistrācijas apliecību ietvaros:

Ir ziņots par palielinātām minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) vērtībām vai bimodālā sadalījuma profiliem, kas liecina par iegūto rezistenci šādām baktērijām:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., kas izraisa mastītu-metrītu-agalaktiju (MMA)/pēcdzemdību disgalaktijas sindromu (PPDS), *Streptococcus* spp. un *S. suis* cūkām;
- *Fusobacterium necrophorum*, kas izraisa metrītu un *Mannheimia haemolytica* (tikai dažās dalībvalstīs), kā arī *Bacteroides* spp., *Staphylococcus hromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* un *Trueperella pyogenes* liellopiem;
- *S. aureus*, koagulāzes negatīvie *Staphylococci* un *Enterococcus* spp. suņiem;
- *Staphylococcus aureus* un *Staphylococcus felis* kaķiem.

Šo veterināro zāļu lietošana var izraisīt klīniskās efektivitātes trūkumu, ārstējot šo baktēriju izraisītas infekcijas.

3.6 Blakusparādības (QRD veidne v9.0) /4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība) (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm, kas reģistrētas lietošanai sivēniem, pievienojiet šādu formulējumu:

Jauniem sivēniem ir novērota sistēmiska toksiska iedarbība, kas ir pārejoša, bet var būt potenciāli letāla, īpaši pie lielākām devām.

3.9 Lietošanas veids un devas (QRD veidne v9.0) /4.9 Devas un lietošanas veids (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pašreizējo ieteikumu par ārstēšanas ilgumu aizstājiet ar šādu paziņojumu:
Ārstēšanas ilgums ir 3-7 dienas.

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus:

Piemērots ārstēšanas ilgums jāizvēlas pamatojoties uz ārstējamā dzīvnieka klīniskajām vajadzībām un individuālo atveseļošanos. Jāņem vērā mērķaudu pieejamība un mērķa patogēna īpašības.

Ja attiecināms, izsvītrojiet jebkuru atsauci uz 48 stundu ārstēšanas intervālu:

- citām dzīvnieku mērķa sugām, kas nav zirgi;
- zirgiem, ja lietošanas devas ir mazākas par 20 mg/kg ķ.sv.

Ja ir apstiprinātas mazākas lietošanas devas, aizstājiet šo mazāko lietošanas devas ierobežojumu ar:

- 10 mg/kg ķ.sv. liellopiem, aitām, kazām un cūkām;
- 12 mg/kg ķ.sv. zirgiem;
- 20 mg/kg ķ.sv. suņiem un kaķiem.

Jā saglabā specifiskas ieteicamās lietošanas devas, kas ir lielākas nekā minēts iepriekš, un lietošanas devu diapazons.

3.12 Ierobežojumu periods (QRD veidne v9.0) /4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā (QRD veidne v8.2)

Uz gaļu un blakusproduktiem attiecināmie ierobežojumu periodi ir jāmaina, kā norādīts turpmāk.

[Sugas]

Gajai un blakusproduktiem: x dienas^[1], ja ārstēšanas ilgums ir <3 dienas> <3-5 dienas>^[2]

y dienas^[3], ja ārstēšanas ilgums ir <4–7 dienas> <6–7 dienas>^[4]

^[1] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās

^[2] sākotnēji apstiprinātais ārstēšanas ilgums

^[3] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās + 2 dienu drošuma diapazons

^[4] pagarināts ārstēšanas ilgums no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām

[teksts]: Informācija, kas jānorāda

<teksts>: Iespējas, kas jāizvēlas pēc vajadzības

4.2 Farmakodinamiskās īpašības (QRD veidne v9.0) /5.1. Farmakodinamiskās īpašības (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm būtu jāpievieno šāds teksts:

Enterobaktērijas, *Bacteroides fragilis*, vairums *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. un *Pseudomonas* spp., kā arī beta-laktamāzi veidojošie *Staphylococcus* spp. ir rezistenti.

Ja attiecināms, izsvītrojiet:

Visas mērķbaktērijas, kas norādītas šajā sadaļā, bet nav minētas indikācijā.

Ja attiecināms, dzēsiet šādus patogēnus:

Visas enterobaktēriju kārtas sugas, īpaši *Salmonella* spp., *Escherichia coli* un *Proteus* spp.;

Bacteroides fragilis;

Bordetella bronchiseptica;

Campylobacter spp.;

Nocardia spp.;

Pseudomonas spp., īpaši *Pseudomonas aeruginosa*;

Rickettsia spp.;

sugas, kas pieder *Staphylococcus intermedius* grupai, īpaši *S. intermedius* un *S. pseudintermedius*; beta-laktamāzi veidojošie *Staphylococcus* spp.

Ja attiecināms, aizstājiet:

"*Staphylococcus aureus* (rezistents pret penicilīnu G)" ar "*Staphylococcus aureus*".

Ja attiecināms, pārskatiet šādu nomenklatūru:

"*Glaesserella parasuis*" vietā lietojiet "*Haemophilus parasuis*";

"*Mannheimia haemolytica*" vietā lietojiet "*Pasteurella haemolytica*";

"*Trueperella pyogenes*" vietā lietojiet "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*" un "*Corynebacterium pyogenes*".

B. Marķējums

Ārējais iepakojums

7. IEROBEŽOJUMU PERIODS (QRD veidne v9.0) /8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ (QRD veidne v8.2)

Uz gaļu un blakusproduktiem attiecināmie ierobežojumu periodi ir jāmaina, kā norādīts turpmāk.

[Sugas]

Gajai un blakusproduktiem: x dienas^[1], ja ārstēšanas ilgums ir <3 dienas> <3-5 dienas>^[2]

y dienas^[3], ja ārstēšanas ilgums ir <4–7 dienas> <6–7 dienas>^[4]

[1] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās

[2] sākotnēji apstiprinātais ārstēšanas ilgums

[3] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās + 2 dienu drošuma diapazons

[4] pagarināts ārstēšanas ilgums no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām

[teksts]: Informācija, kas jānorāda

<teksts>: Iespējas, kas jāizvēlas pēc vajadzības

Tiešais iepakojums

5. IEROBEŽOJUMU PERIODS (QRD veidne v9.0) / **5. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ** (QRD veidne v8.2)

Uz gaļu un blakusproduktiem attiecināmie ierobežojumu periodi ir jāmaina, kā norādīts turpmāk.

[Sugas]

Gājai un blakusproduktiem: x dienas^[1], ja ārstēšanas ilgums ir <3 dienas> <3-5 dienas>^[2]
y dienas^[3], ja ārstēšanas ilgums ir <4-7 dienas> <6-7 dienas>^[4]

[1] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās

[2] sākotnēji apstiprinātais ārstēšanas ilgums

[3] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās + 2 dienu drošuma diapazons

[4] pagarināts ārstēšanas ilgums no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām

[teksts]: Informācija, kas jānorāda

<teksts>: Iespējas, kas jāizvēlas pēc vajadzības

C. Lietošanas instrukcija

4. Lietošanas indikācijas (QRD veidne v9.0) / **4. INDIKĀCIJA(-AS)** (QRD veidne v8.2)

Ja attiecināms, dzēsiet šādus patogēnus:

Visas enterobaktēriju kārtas sugas, īpaši *Salmonella* spp., *Escherichia coli* un *Proteus* spp.;
Bacteroides fragilis;
Bordetella bronchiseptica;
Campylobacter spp.;
Nocardia spp.;
Pseudomonas spp., īpaši *Pseudomonas aeruginosa*;
Rickettsia spp.;
sugas, kas pieder *Staphylococcus intermedius* grupai, īpaši *S. intermedius* un *S. pseudintermedius*;
beta-laktamāzi veidojošie *Staphylococcus* spp.

Ja attiecināms, izsvītrojiet:

- jebkādas salmonelozes indikācijas;
- kumelju ienāšus visām dzīvnieku mērķa sugām, izņemot zirgus;
- vārdus "Nedot pēc dzemdībām" visām mērķa dzīvnieku sugām, izņemot zirgus.

Ja attiecināms, aizstājiet:

- "Staphylococcus aureus (rezistents pret penicilīnu G)" ar "Staphylococcus aureus".

- "Nedot pēc dzemdībām" ar "Akūta septiskā metrīta novēršanai, ko izraisa aizturētās augļa segas" zirgiem.

Ja attiecināms, pārskatiet šādu nomenklatūru:

"*Glaesserella parasuis*" vietā lietojiet "*Haemophilus parasuis*";

"*Mannheimia haemolytica*" vietā lietojiet "*Pasteurella haemolytica*";

"*Trueperella pyogenes*" vietā lietojiet "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanbacterium pyogenes*" un "*Corynebacterium pyogenes*".

6. Īpaši brīdinājumi (QRD veidne v9.0) / 12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI (QRD veidne v8.2)

Īpaši brīdinājumi: (QRD veidne v9.0) / Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai: (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus:

Pēc uzsūkšanās benzilpenicilīns slikti izklūst cauri bioloģiskajām membrānām (piemēram, asins-smadzeņu barjerai), jo tas ir jonizēts un slikti šķīst taukos. Šo veterināro zāļu lietošana meningīta vai centrālās nervu sistēmas (CNS) infekciju ārstēšanai, ko ierosina, piemēram, *Streptococcus suis* vai *Listeria monocytogenes*, var nebūt efektīva. Turklāt benzilpenicilīns slikti iekļūst zīdītāju šūnās, tādēļ šīs veterinārās zāles var būt maz efektīvas intracelulāro patogēnu, piemēram, *Listeria monocytogenes*, ārstēšanā."

Ja attiecināms, pievienojiet šādu formulējumu, ņemot vērā mērķa patogēnus, kas apstiprināti mērķsugām atsevišķu reģistrācijas apliecību ietvaros:

Ir ziņots par palielinātām minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) vērtībām vai bimodālā sadalījuma profiliem, kas liecina par iegūto rezistenci šādām baktērijām:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp., kas izraisa mastītu-metrītu-agalaktiju (MMA)/pēcdzemdību disgalaktijas sindromu (PPDS), *Streptococcus* spp. un *S. suis* cūkām;
- *Fusobacterium necrophorum*, kas izraisa metrītu un *Mannheimia haemolytica* (tikai dažās dalībvalstīs), kā arī *Bacteroides* spp., *Staphylococcus hromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* un *Trueperella pyogenes* liellopiem;
- *S. aureus*, koagulāzes negatīvie *Staphylococci* un *Enterococcus* spp. suņiem;
- *Staphylococcus aureus* un *Staphylococcus felis* kaķiem.

Šo veterināro zāļu lietošana var izraisīt klīniskās efektivitātes trūkumu, ārstējot šo baktēriju izraisītas infekcijas.

7. Blakusparādības (QRD veidne v9.0) / 6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm, kas reģistrētas lietošanai sivēniem, pievienojiet šādu formulējumu:

Jauniem sivēniem ir novērota sistēmiska toksiska iedarbība, kas ir pārejoša, bet var būt potenciāli letāla, īpaši pie lielākām devām.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode (QRD veidne v9.0) / 8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES (QRD VEIDNE v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pašreizējo ieteikumu par ārstēšanas ilgumu aizstājiet ar šādu paziņojumu:
Ārstēšanas ilgums ir 3-7 dienas.

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus:

Piemērots ārstēšanas ilgums jāizvēlas, pamatojoties uz ārstējamā dzīvnieka klīniskajām vajadzībām un individuālo atveseļošanos. Jāņem vērā mērķaudu pieejamība un mērķa patogēna īpašības.

Ja attiecināms, izsvītrojiet jebkuru atsauci uz 48 stundu ārstēšanas intervālu:

- citām dzīvnieku mērķa sugām, kas nav zirgi;
- zirgiem, ja lietošanas devas ir mazākas par 20 mg/kg ķ.sv.

Ja ir apstiprinātas mazākas lietošanas devas, aizstājiet šo mazāko lietošanas devas ierobežojumu ar:

- 10 mg/kg ķ.sv. liellopiem, aitām, kazām un cūkām;
- 12 mg/kg ķ.sv. zirgiem;
- 20 mg/kg ķ.sv. suņiem un kaķiem.

Jā saglabā specifiskas ieteicamās lietošanas devas, kas ir lielākas nekā minēts iepriekš, un lietošanas devu diapazons.

**10. Ierobežojumu periods (QRD veidne v9.0) / 10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I)
DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ (QRD veidne v8.2)**

Uz gaļu un blakusproduktiem attiecināmie ierobežojumu periodi ir jāmaina, kā norādīts turpmāk.

[Sugas]

Gaļai un blakusproduktiem: x dienas^[1], ja ārstēšanas ilgums ir <3 dienas> <3-5 dienas>^[2]
y dienas^[3], ja ārstēšanas ilgums ir <4-7 dienas> <6-7 dienas>^[4]

^[1] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās

^[2] sākotnēji apstiprinātais ārstēšanas ilgums

^[3] sākotnēji apstiprinātais zāļu ierobežojumu periods dienās + 2 dienu drošuma diapazons

^[4] pagarināts ārstēšanas ilgums no 3 vai 5 dienām līdz 7 dienām

[teksts]: Informācija, kas jānorāda

<teksts>: Iespējas, kas jāizvēlas pēc vajadzības