

Bijlage I
Lijst van nationaal toegelaten diergeneesmiddelen

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Oostenrijk	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Oostenrijk	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Oostenrijk	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
België	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
België	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
België	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
België	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
België	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Bulgarije	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Bulgarije	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Bulgarije	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, kalveren, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Kroatië	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenzija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Cyprus	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens (volwassen dieren)	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens, honden	Intramusculair, subcutaan gebruik
Tsjechië	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens (volwassen dieren)	Intramusculair gebruik
Tsjechië	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
Denemarken	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Denemarken	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Denemarken	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Denemarken	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Denemarken	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Denemarken	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Estland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Estland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
Finland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airtown Close Airtown Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Finland	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Finland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen Vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Finland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Finland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Frankrijk	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Frankrijk	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden	Intramusculair, intramammair gebruik
Duitsland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens, honden	Intramusculair gebruik
Duitsland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Duitsland	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair gebruik
Duitsland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Duitsland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Duitsland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Duitsland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Griekenland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Griekenland	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Griekenland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Hongarije	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Hongarije	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.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Hongarije	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Hongarije	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.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Hongarije	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
IJsland	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Ierland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Ierland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
Ierland	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Ierland	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Ierland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Italië	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Italië	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	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Italië	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Italië	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Italië	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Italië	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Italië	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Italië	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair gebruik
Letland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
Letland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Letland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Letland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injectie suspensija	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injectie suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injectie suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Litouwen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injectie suspensija	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Luxemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Luxemburg	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens (volwassen dieren)	Intramusculair gebruik
Noorwegen	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan, intraperitoneaal , intrasynoviaal, intra-uterien gebruik
Noorwegen	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Noorwegen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Noorwegen	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Polen	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Polen	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Polen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Polen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Polen	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Polen	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Portugal	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Roemenië	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Roemenië	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Roemenië	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Slowakije	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Slowakije	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens (volwassen dieren)	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Slovenië	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Slovenië	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	Procaïnebenzyl penicilline	297,7 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Spanje	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Spanje	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Spanje	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Spanje	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, niet-voedselproducerende paarden, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Spanje	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Zweden	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Zweden	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Zweden	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Zweden	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Nederland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik
Nederland	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Honden, katten	Intramusculair gebruik
Nederland	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Honden, katten	Intramusculair gebruik
Nederland	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Nederland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Honden, katten	Intramusculair gebruik
Nederland	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Procaïnebenzyl penicilline	300,000 IU/ml	Suspensie voor injectie	Varkens, biggen, honden, katten	Intramusculair gebruik
Nederland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens (> 25 kg)	Intramusculair gebruik
Nederland	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Nederland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord- Ierland)	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, schapen, varkens, honden, katten	Intramusculair, subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, paarden, varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	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	Procaïnebenzyl penicilline	300 mg/ml	Suspensie voor injectie	Runderen, schapen, varkens	Intramusculair gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort (en)	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Procaïnebenzyl penicilline	30% w/v	Suspensie voor injectie	Runderen, varkens	Intramusculair, subcutaan gebruik

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de productinformatie

Algemene samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof bevatten en die worden aangeboden in de vorm van suspensies voor injectie (zie bijlage I)

Inleiding

Procaïnebenzylpenicilline is een zout van benzylpenicilline dat behoort tot de groep van natuurlijke smalspectrumpenicillines (β -lactamasegevoelige penicillines; AMEG-categorie D). Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die procaïnebenzylpenicilline bevatten, worden al decennialang op grote schaal gebruikt bij runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden en katten voor de behandeling van verscheidene infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en die bijvoorbeeld de urine-, ademhalings- of voortplantingsorganen aantasten.

B β lactamantibiotica zoals penicilline voorkomen dat de actief groeiende bacteriële celwand zich vormt door de laatste fase van de peptidoglycaansynthese te verstoren. Penicillines oefenen een bactericide werking uit, maar veroorzaken alleen lysis van groeiende bacteriën. Bij grampositieve bacteriën voorkomen de β -lactams niet alleen de uiteindelijke *cross-linking* van peptidoglycaan, maar stimuleren ze ook de afgifte van lipoteichoïnezuur, wat een zelfmoordrespons veroorzaakt via de afbraak van peptidoglycaan door autolysinen.

Tijdens recente gedecentraliseerde procedures die overeenkomstig artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG zijn ingediend, is gebleken dat de behandelingsduur voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (GDG's) met procaïnebenzylpenicilline in de EU verschilt van land tot land.

Duitsland merkte op dat voor verschillende GDG's met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof die in de EU zijn toegelaten en worden aangeboden als suspensies voor injectie, een behandelingsduur van één tot drie dagen of drie tot vijf dagen met één injectie om de 24 uur wordt aanbevolen. Procaïnebenzylpenicillinemiddelen die in Duitsland zijn goedgekeurd via 'zuiver' nationale procedures vereisen meestal een behandelingsduur van ten minste drie dagen (met een injectie om de 24 uur) zonder bovengrens. Voor verschillende middelen wordt voortzetting van de behandeling gedurende twee dagen na het verdwijnen van klinische symptomen aanbevolen. De verschillen worden nog groter doordat sommige geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn toegelaten voor een maximale behandelingsduur van drie, vier of vijf dagen, terwijl andere GDG's een minimale behandelingsduur van drie of vier dagen vereisen.

Op basis van de beschikbare gegevens is een behandelingsduur van één tot drie dagen mogelijk niet langer geschikt om alle beoogde indicaties doeltreffend te behandelen. Gepubliceerde literatuur (bijv. Smith e.a., 1998¹; Scott e.a., 2013²; Ordell e.a., 2016³) waarin wordt gesteld dat een periode van drie dagen wellicht als minimale behandelingsduur geldt, maar dat een langere behandeling ook nodig kan zijn, verhoogt de bezorgdheid dat een behandelingsduur van minder dan drie dagen mogelijk niet volstaat. Daar komt nog bij dat benzylpenicilline een tijdsafhankelijke antimicrobiële stof is, d.w.z. dat de drijvende factor voor de farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) analyse '% T > MRC' is (fractie van de tijd waarin de minimale remmende concentratie (MRC) wordt overstegen, namelijk de periode waarin de concentratie hoger ligt dan de MRC voor de doelbacteriën).

Bovendien wordt in verschillende publicaties onderstreept dat bij procaïnebenzylpenicilline een behandelingsduur van vijf dagen of langer noodzakelijk kan zijn, bijv. bij de behandeling van infecties

¹ Smith, B.I., Donovan, G.A., Risco, C., Littell, R., Young, C., Stanker, L.H., Elliott, J., 'Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis', *J Dairy Sci*, 1998 (jun); 81(6): 1555-62.

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

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

die zijn veroorzaakt door *Leptospira* spp. (Ross en Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli en Oliver, 1999⁶) of *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Daarom vond Duitsland het belangrijk dat de behandelingsduur lang genoeg is om een doeltreffend gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof te garanderen en om een onnodig risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie te vermijden.

Anderzijds achtte Duitsland het ook noodzakelijk om de maximale behandelingsduur te beperken tot het minimaal vereiste therapeutische niveau om onnodige blootstelling van dieren aan antibiotica te voorkomen, het risico op bijwerkingen te verkleinen, een onnodig risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie te vermijden en ervoor te zorgen dat penicilline niet onnodig in het milieu terechtkomt, aangezien dit een vermijdbaar blootstellingsrisico met zich meebrengt voor het milieu en de consument.

Duitsland kwam derhalve tot de conclusie dat het doseringsschema (d.w.z. de dosering en de behandelingsduur voor elke doeldiersoort) voor GDG's met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof die worden aangeboden in de vorm van suspensies voor injectie dient te worden herzien om een veilig en doeltreffend gebruik van deze GDG's te waarborgen en voor het milieu en de consument een onnodig risico op resistentieontwikkeling te vermijden.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Met het oog op een beoordeling van het doseringsschema door het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (*Committee for Veterinary Medicinal Products – CVMP*) moeten er nog twee andere aspecten in overweging worden genomen, namelijk het doseringsinterval (dat verband houdt met de dosering en van groot belang is voor een antimicrobiële stof als penicilline, waarvan de werkzaamheid afhankelijk is van de tijd boven de MRC) en de doelpathogenen zelf (waarvoor het doseringsschema adequaat moet zijn).

Door een aantal vergunninghouders werden propriëtaire preklinische en klinische gegevens verstrekt, evenals gegevens over de gevoeligheid van doelpathogenen voor procaïnebenzylpenicilline, FK/FD-modellen alsmede gepubliceerde wetenschappelijke literatuur ter ondersteuning van de doseringsschema's, de indicaties en eventuele effecten op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie, de veiligheid van de doeldieren, het milieu en de consument.

Aangezien de betrokken producten al lange tijd zijn toegelaten (sinds de jaren 1960) of generieke middelen zijn, waren de beschikbare gegevens schaars en vaak gedateerd. Vanwege beperkingen in de beschikbare gegevens (veldstudies en studies naar dosisbepaling en -bevestiging) moest het CVMP zijn beoordeling van de werkzaamheid van procaïnebenzylpenicilline grotendeels baseren op de preklinische gegevensverzameling (met name de farmacodynamische en farmacokinetische gegevens). De beoordeling bestond uit vier stappen:

1. Eerst werden via een vereenvoudigde benadering vooraf redelijke doelbacteriën en indicaties geselecteerd. Op basis van maximale plasmaconcentraties verkregen uit farmacokinetische studies werd geschat of de bereikte penicillineconcentraties waarschijnlijk hoog genoeg waren om de MRC's te dekken (d.w.z. $C_{\max} > \text{MRC}$). Bijgevolg werd voorgesteld om doelbacteriën niet die door

⁴ Ross, L., Rentko, V., 'Leptospirosis' in *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice* (Bonagura, J.), WB Saunders Company, Philadelphia, 13e uitgave, blz. 308-310, 2000.

⁵ □□ Greene, C., Appel, M., Straubinger, R., 'Lyme borreliosis' in *Infectious diseases in the dog and cat* (Greene C.), WB Saunders Company, Philadelphia, 2e uitgave, blz. 282-293, 1990.

⁶ □□ Staempfli, H., Oliver, O., 'Tetanus, Botulism and Blackleg' in *Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice* (Howard, J.), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4e uitgave, blz. 383-386, 1999.

⁷ □□ Kunesh, J., 'Swine Erysipelas' in *Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice* (Howard, J.), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4e uitgave, blz. 395-396, 1999.

$C_{\max} > \text{MRC}$ werden gedekt uit de indicaties te verwijderen. Waar verhoogde MRC-waarden of bimodale distributieprofielen leken te wijzen op een verworven resistentie van specifieke bacteriën, werden deze doelpathogenen wel in de indicaties behouden, maar werd voorgesteld een waarschuwing hierover op te nemen in rubriek 3.4 (QRD-sjabloon v.9)/rubriek 4.4 (QRD-sjabloon v.8.2) van de samenvatting van de productkenmerken (SPK) en de overeenkomstige rubriek van de bijsluiter.

2. Voor de beoordeling van de dosering en de behandelingsintervallen werd vervolgens bij de gekozen aanpak een plasmaconcentratiedrempel van 0,06 µg/ml gehanteerd als indicatie voor de meest gevoelige doelpathogenen die gedekt moesten worden door een minimumpercentage van 50 % van het doseringsinterval (50 % $T > \text{MRC}$). Deze aanpak werd gebruikt om minimale doseringen en maximale behandelingsintervallen vast te stellen die behandelingsstrategieën uitsluiten die waarschijnlijk zelfs voor de meest gevoelige bacteriën zullen falen.
3. Om dan als derde stap de behandelingsduur te bepalen, werd een benadering gehanteerd die grotendeels was gebaseerd op algemene beginselen en het werkingsmechanisme van procainebenzylpenicilline. Er werd ook rekening gehouden met de weinige beschikbare klinische studies, wetenschappelijk gepubliceerde literatuur en beschikbare gegevens uit de menselijke geneeskunde. Er werd een geharmoniseerde minimale en maximale behandelingsduur voorgesteld om een evenwicht te bereiken tussen enerzijds het streven naar een doeltreffende behandeling voor de vele indicaties en anderzijds het risico op resistentieontwikkeling, waarbij ook de beginselen van verstandig antimicrobieel gebruik in overweging werden genomen.
4. Ten slotte werd, op basis van de voorgestelde wijzigingen in de lijst van indicaties, het doseringsschema en de behandelingsduur, gekeken naar de passende wachttijd voor voedselproducerende diersoorten, de mogelijke gevolgen voor de veiligheid van de doeldieren en de milieurisicobeoordeling van de betrokken producten. Er werd ook rekening gehouden met de mogelijke impact op het risico van resistentieontwikkeling.

Indicaties

De primaire informatiebronnen die in deze verwijzingsprocedure werden gebruikt om de werkzaamheid van procainebenzylpenicilline te beoordelen met betrekking tot goedgekeurde productindicaties bestonden uit preklinische gegevens, zoals in vitro verkregen MRC-gegevens en plasmaconcentraties van penicilline na injectie met procainebenzylpenicilline, verstrekt door verschillende vergunninghouders.

Voor verschillende doelpathogenen wezen de verstrekte MRC-gegevens op een lage gevoeligheid of potentiële (microbiologische) resistentie tegen benzylpenicilline. Dit kwam tot uiting in verhoogde MRC-waarden of bimodale distributieprofielen, die leken te wijzen op verworven resistentie met een gebrek aan klinische werkzaamheid bij de behandeling met benzylpenicilline als gevolg. Dit geldt voor *Fusobacterium necrophorum* als veroorzaker van metritis, *Mannheimia haemolytica* (uitgezonderd isolaten van Finse oorsprong), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* bij runderen; *Staphylococcus* spp. als veroorzaker van MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. en *S. suis* bij varkens; *Staphylococcus aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken evenals *Enterococcus* spp. bij honden; en *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus felis* bij katten. Aanvullende doelpathogenen met verhoogde MRC-waarden werden gevonden aan de hand van meldingen; het bestaan van resistente subpopulaties wordt derhalve vermoed voor *Actinobacillus lignieresii* en *Trueperella pyogenes* bij runderen. Het CVMP beval aan doelpathogenen met verhoogde MRC-waarden of bimodale distributieprofielen die verworven resistentie suggereren in de indicaties te behouden, maar wel een waarschuwing op te nemen in SPK-rubriek 3.4 (QRD-sjabloon v9.0)/rubriek 4.4 (QRD-sjabloon v8.2).

De orde van Enterobacterales, met name *Salmonella* spp., *Escherichia coli* en *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, de meeste *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. en *Pseudomonas* spp., met name *Pseudomonas aeruginosa*, en bètalactamaseproducerende *Staphylococcus* spp. zijn inherent resistent tegen

benzylpenicilline. Het CVMP heeft daarom aanbevolen om deze pathogenen te verwijderen uit alle indicaties. De bijbehorende informatie is opgenomen in de rubriek over farmacodynamica (SPK-rubriek 4.2 (QRD-sjabloon v9.0)/rubriek 5.1 (QRD-sjabloon v8.2)).

Voor *B. bronchiseptica*, de *Staphylococcus intermedius*-groep, in het bijzonder *S. intermedius* en *S. pseudintermedius*, werden monomodale distributieprofielen met zeer hoge MRC-waarden gemeld. Aangezien dit op resistentie van de hele populatie wijst, is het zeer waarschijnlijk dat deze doelpathogenen niet doeltreffend kunnen worden behandeld met benzylpenicilline. Het CVMP heeft daarom aanbevolen om die ook uit de indicaties te verwijderen.

Omdat penicilline niet gemakkelijk in de intracellulaire ruimte doordringt, wordt niet verwacht dat het in relevante concentraties aanwezig kan zijn in zoogdiercellen om infecties te kunnen behandelen die worden veroorzaakt door *Rickettsia* spp., obligate intracellulaire gramnegatieve bacteriën. Daarom heeft het CVMP aanbevolen om ook *Rickettsia* spp. uit de indicaties te schrappen.

Met betrekking tot niet-obligate intracellulaire bacteriën en infecties van het centrale zenuwstelsel, raadde het CVMP aan de volgende waarschuwing op te nemen in SPK-rubriek 3.4/4.4: 'Na absorptie dringt benzylpenicilline slecht door in de biologische membranen (bijv. de bloed-hersenbarrière) omdat het geïoniseerd is en een slechte lipideoplosbaarheid heeft. Het gebruik van dit middel voor de behandeling van meningitis of CZS-infecties als gevolg van bijv. *Streptococcus suis* of *Listeria monocytogenes* is mogelijk niet doeltreffend. Bovendien dringt benzylpenicilline niet goed zoogdiercellen binnen en heeft dit middel derhalve mogelijk weinig effect bij de behandeling van intracellulaire pathogenen, bijv. *Listeria monocytogenes*.'

Ten slotte adviseerde het CVMP alle indicaties in overeenstemming met de huidige nomenclatuur van bacteriën te herzien en de indicaties 'droes' en 'ingehouden placenta' te schrappen voor alle doelsoorten behalve paarden, aangezien die alleen bij paarden voorkomen. Daarnaast dient de formulering 'ingehouden placenta' bij paarden te worden vervangen door 'preventie van acute septische metritis veroorzaakt door achtergebleven foetale membranen' om de actuele terminologie weer te geven.

Dosering en behandelingsinterval

Er bestaan verscheidene goedgekeurde doseringen – respectievelijk dosisbereiken – van procaïnebenzylpenicilline voor verschillende doeldiersoorten. De dosering varieert van minimaal ongeveer 5 mg/kg lichaamsgewicht (lg) bij runderen en paarden, 6 mg/kg lg bij varkens, 7 mg/kg lg bij schapen, honden en katten en 10 mg/kg lg bij geiten, tot maximaal ongeveer 60 mg/kg lg bij alle doeldiersoorten.

Hoewel de meeste middelen waarop deze verwijzing betrekking heeft, zijn goedgekeurd voor behandelingsintervallen van 24 uur, zijn er vier GDG's goedgekeurd voor een behandelingsinterval van 24 uur of 48 uur. Deze middelen worden hierna 'kortwerkend' genoemd. Daarnaast zijn een paar langwerkende procaïnebenzylpenicillineproducten goedgekeurd voor runderen en varkens die een herhaalde behandeling ondergaan na 72 uur als de dieren op dat moment niet genezen zijn. Deze GDG's werden meegenomen in de beoordeling en waar mogelijk werden conclusies getrokken over de dosering. Tenzij uitdrukkelijk anders vermeld, hebben de berekeningen en toelichtingen echter betrekking op de middelen zonder langwerkend effect.

Over het algemeen waren de klinische gegevens met betrekking tot de werkzaamheid beperkt en geen enkele vergunninghouder heeft propriëtaire onderzoeksgegevens verstrekt ter onderbouwing van de gekozen dosis. Niettemin waren verschillende vergunninghouders in hun respons kritisch over de goedgekeurde doseringsschema's en verstrekten enkelen FK/FD-modellen voor doeldiersoorten waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren, namelijk runderen en varkens.

Voor benzylpenicilline als tijdsafhankelijk antibioticum geldt $T > \text{MRC}$ als FK/FD-parameter die het best correleert met de klinische werkzaamheid. Al naargelang de doelbacterie dienen de plasmaspiegels in overeenstemming met de gepubliceerde literatuur (Toutain e.a., 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak e.a., 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal e.a., 2021¹¹) voor 50-70 % van het doseringsinterval boven de MRC te liggen.

Het gebruik van $T > \text{MRC}$ voor 50-70 % van het doseringsinterval als enig criterium is evenwel niet geschikt om de werkzaamheid van het middel te garanderen bij de huidige doseringen en intervallen met betrekking tot de goedgekeurde indicaties en doelpathogenen. Enerzijds vertoont de methodologie zelf tekortkomingen (bijv. ontbrekende doelweefselconcentraties, verdelingseffect) en zijn er problemen met de kwaliteit van de beschikbare gegevens (bijv. verouderde analysemethoden, ontbrekende conversiefactoren). Anderzijds ontbreekt in ieder geval een deel van de benodigde gegevenspunten voor meerdere doseringen en doeldiersoorten. Bovendien is er een gebrek aan MRC-waarden voor verschillende van de doelpathogenen die in de lijst met indicaties zijn opgenomen.

Om soortgelijke redenen moest de aanpassing van de modelleringsaanpak van een van de vergunninghouders worden uitgesloten.

Samengevat kon het CVMP, aangezien het bepalen van een dosisbereik niet mogelijk was, alleen minimale doseringen en maximale behandelingsintervallen vaststellen die behandelingsstrategieën uitsluiten die waarschijnlijk zelfs voor de meest gevoelige bacteriën zullen falen, om het risico op falen van de behandeling als gevolg van te lage doseringen te verkleinen. Daarom werd bij de toegepaste benadering een plasmaconcentratiedrempel van 0,06 µg/ml gehanteerd, die indicatief is voor de meest gevoelige doelpathogenen. Deze waarde werd voorgesteld door verschillende vergunninghouders, met onderbouwing aan de hand van gegevens en literatuur, en werd aanvaardbaar geacht door het CVMP. De drempel dient te worden overschreden gedurende minstens 50 % van het doseringsinterval (50 % $T > \text{MRC}$). Deze minimale doseringen en maximale behandelingsintervallen zijn vastgesteld op basis van FK/FD-overwegingen, maar werden voor deze beoordeling bovendien vergeleken met alle beschikbare klinische gegevens om te bevestigen dat daaruit geen werkzaamheid bleek voor een lagere dosis dan de voorgestelde minimale dosering bij een van de doelsoorten of voor een langer behandelingsinterval dan voorgesteld.

Op basis van de hierboven genoemde FK-gegevens voor verschillende doseringen en behandelingsintervallen werden door het Comité de volgende minimale doseringen en maximale behandelingsintervallen aanbevolen voor kortwerkende procaïnebenzylpenicillineproducten voor de verschillende doeldiersoorten:

Doeldiersoorten	Minimale dosis	Maximaal doseringsinterval
Runderen, schapen, geiten, varkens	10 mg/kg	24 uur
Paarden	12 mg/kg 20 mg/kg	24 uur 48 uur
Honden, katten	20 mg/kg	24 uur

⁸ Toutain, P.L., del Castillo, J.R., Bousquet-Mélou, A., 'The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics', *Res Vet Sci*, 2002 (okt); 73(2): 105-14.

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

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

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

Het Comité heeft ook aanbevolen om voor de GDG's met een goedgekeurd behandelingsinterval van 24 en 48 uur de optie om het behandelingsinterval te verlengen tot 48 uur te schrappen voor andere doelsoorten dan paarden. De ingediende FK/FD-gegevens en de klinische gegevens suggereerden dat een doseringsinterval van zowel 24 uur als 48 uur doeltreffend zou moeten zijn voor de behandeling van paarden, op voorwaarde dat een minimale dosering van 20 mg/kg Ig wordt toegediend aan dieren die om de 48 uur worden behandeld.

Ten slotte bestaat er met betrekking tot de langwerkende formuleringen op basis van de beschikbare werkzaamheidsstudies en FK-studies geen grond om aan te nemen dat een doseringsinterval van 72 uur in samenhang met een dosering van 20 mg/kg Ig onvoldoende zou zijn bij runderen en varkens. Daarom blijven hun doseringsschema's onveranderd.

Behandelingsduur

De goedgekeurde behandelingsduur voor de procaïnebenzylpenicillineproducten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, varieerde tussen één dag en een onbepaalde bovengrens. Bovendien leek de vermelde behandelingsduur in verschillende SPK's niet sluitend en werd de duur voor enkele GDG's bovendien niet uitdrukkelijk gespecificeerd.

Er werden geen preklinische en zeer beperkte klinische gegevens verstrekt ter staving van enige behandelingsduur voor procaïnebenzylpenicilline.

Aangenomen wordt dat de noodzakelijke duur van de behandeling van een ziekte met een bepaalde werkzame stof niet veel kan afwijken tussen middelen met dezelfde toedieningsweg. Aangezien de indicaties van de producten waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft vaak vergelijkbaar zijn, wordt het derhalve redelijk geacht de behandelingsduur voor alle producten te harmoniseren. Gezien de lange lijst van ziekten en doelpathogenen waarvoor procaïnebenzylpenicilline is toegestaan, maar ook rekening houdend met de brede en zeer niet-specifieke indicaties, achtte het CVMP het noodzakelijk een behandelingsduurbereik vast te stellen. Met een tijdsbereik kan de verantwoordelijke dierenarts de behandelingsduur aanpassen aan de klinische behoeften en het individuele herstel van een specifiek dier. Bovendien zorgt dit ervoor dat het brede spectrum aan pathogenen waarvoor procaïnebenzylpenicilline is goedgekeurd adequaat kan worden behandeld, met inbegrip van zeer gevoelige pathogenen en milde infecties waarvoor een kortere behandeling kan volstaan, maar ook minder gevoelige en ernstigere of chronische infecties die wellicht een langere behandeling vereisen.

Bij het overwegen van adequate onder- en bovengrenzen voor de duur van de behandeling hield het CVMP rekening met de volgende algemene beginselen. Aangezien benzylpenicilline een tijdsafhankelijk antibioticum is (m.a.w. de antibacteriële activiteit correleert met de tijd dat de 'vrije' (ongebonden) antibioticaconcentratie boven de minimale remmende concentratie ($f T > MRC$) van het pathogeen blijft) met een langzaam werkingsmechanisme, kan een te korte behandelingsduur ertoe leiden dat de behandeling faalt. Dit kan op zijn beurt het risico op AMR-ontwikkeling, ten eerste vanwege de selectiedruk op de overlevende bacteriële populatie(s) die aan penicilline is (zijn) blootgesteld, en ten tweede vanwege de toegenomen kans op herbehandeling met antimicrobiële stoffen. Anderzijds kan een onnodig verlengde behandelingsduur het risico op bijwerkingen verhogen, de hoeveelheid antimicrobiële stoffen die in het milieu terechtkomt vergroten en het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie verhogen. Om de veiligheid van de consument te waarborgen, is bovendien een maximale behandelingsduur nodig.

Op basis van overwegingen in verband met het werkingsmechanisme van procaïnebenzylpenicilline en de beschikbare gegevens, heeft het CVMP een ondergrens van drie dagen voorgesteld, omdat er geen klinisch bewijs is dat een kortere behandeling met benzylpenicilline doeltreffend is voor enige indicatie. Bovendien is een behandeling van minimaal drie dagen in overeenstemming met de periode van 72 uur die door sommige vergunninghouders wordt aanbevolen.

Naast deze ondergrens van drie dagen was het CVMP van mening dat een beperking tot een maximale behandelingsduur van zeven dagen het beste evenwicht vormt tussen de noodzaak om milde, acute infecties en meer matige tot ernstige infecties tot volledige genezing te behandelen en een verminderde werkzaamheid bij chronische infecties te verklaren.

Het is van belang dat, hoewel een bovengrens van zeven dagen wordt voorgesteld, de verantwoordelijke dierenarts naar eigen goeddunken (klinisch oordeel) de behandeling eerder kan beëindigen (bijv. na drie of vijf dagen) als de klinische toestand van het dier dit toelaat. Om tegemoet te komen aan de bezorgdheid dat middelen in de praktijk zonder onderscheid gedurende zeven dagen zullen worden gebruikt, moet aan de verantwoordelijke dierenarts advies worden gegeven over de juiste behandelingsduur. Daarom heeft het CVMP aanbevolen advies toe te voegen in SPK-rubriek 3.9 (QRD-sjabloon v9.0)/rubriek 4.9 (QRD-sjabloon v8.2).

Wat betreft de weinige langwerkende procaïnebenzylpenicillineproducten waarop deze verwijzing betrekking heeft, werd door het CVMP een behandelingsduur van één tot twee toedieningen met een behandelingsinterval van 72 uur voorgesteld. Deze behandelingsduur komt overeen met de drie tot zeven dagen die worden voorgesteld voor kortwerkende producten met procaïnebenzylpenicilline, aangezien langwerkende formuleringen gemiddeld een voldoende hoge plasmaspiegel bereiken gedurende ongeveer 72 uur.

Gevolgen voor wachttijden

De duur van de behandeling kan een impact hebben op de wachttijd. Daarom werd het in verband met middelen waarvoor een hogere maximale behandelingsduur wordt aanbevolen noodzakelijk geacht de mogelijke gevolgen voor de wachttijd te herzien. Voor middelen met een ongewijzigde behandelingsduur werd het derhalve niet nodig geacht de wachttijden te herzien en blijven de reeds goedgekeurde tijden gelden.

De beschikbare studies naar residu-depletie zijn heterogeen wat betreft algemene kwaliteit, toegepaste doseringen (6-30 mg procaïnebenzylpenicilline/kg lg), behandelingsduur (één dag-vijf opeenvolgende dagen met intervallen van 24 uur en tweemaal met een interval van 72 uur in geval van een langwerkend product), studieopzet en toegepaste analytische testmethoden. Bovendien variëren de conclusies over de vaststelling van de op deze gegevens gebaseerde wachttijden voor identieke producten die in verschillende lidstaten zijn goedgekeurd, bijvoorbeeld door de toevoeging van verschillende veiligheidsmarges. Hoewel de huidige goedgekeurde wachttijden zijn vastgesteld op basis van gegevens die mogelijk niet voldoen aan de actuele wettelijke verwachtingen, worden deze wachttijden niet in vraag gesteld omdat er gedurende de vele jaren dat deze producten op de markt zijn niets heeft gewezen op een risico voor de consument.

Wegens het gebrek aan een standaardgegevensverzameling die de vaststelling van veilige wachttijden voor elk afzonderlijk product in deze verwijzingsprocedure mogelijk zou kunnen maken, heeft het CVMP een andere benadering moeten kiezen voor middelen met een aangepaste dosering, om de veiligheid van de consument te waarborgen.

De extrapolatie van wachttijden naar verschillende producten kan alleen worden overwogen als de verschillen in formulering, maar ook de deeltjesgrootte en mogelijke verschillen in kristallisatie, worden vergeleken en hier zorgvuldig rekening mee wordt gehouden, wat in deze verwijzingsprocedure niet mogelijk was.

Er werden FK/FD-modellen en fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellen in overweging genomen, maar het CVMP achtte de beschikbare modelleringsmethoden niet geschikt voor het vaststellen van nieuwe wachttijden in het kader van deze verwijzingsprocedure.

Aangezien geen van de hierboven beschreven benaderingen geschikt werd geacht om bijgewerkte wachttijden vast te stellen, baseerde het CVMP zijn beslissing op farmacokinetische beginselen en kennis over de eigenschappen van de stof procaïnebenzylpenicilline, ondersteund door de volledige verzameling van beschikbare gegevens.

Samengevat wijzen de beschikbare gegevens niet op een systemische accumulatie van procaïnebenzylpenicilline na herhaalde injecties. Gezien de beperkingen van de gegevens en de daaruit voortvloeiende onzekerheid achtte het CVMP het echter verstandig om aan de huidige goedgekeurde wachttijden een veiligheidsmarge toe te voegen, ter waarborging van de veiligheid van de consument. Daarom moet een veiligheidsmarge van twee dagen worden toegevoegd aan de goedgekeurde wachttijden voor middelen waarbij de maximale behandelingsduur zal worden verlengd van drie of vijf dagen tot zeven dagen. In dit verband moet erop worden gewezen dat de goedgekeurde wachttijden veilig werden geacht voor de bijbehorende goedgekeurde dosering, wat ook wordt bevestigd door het feit dat de EU-lidstaten geen meldingen hebben ontvangen van ernstige overtredingen in verband met penicillineresiduen in levensmiddelen na het gebruik van GDG's met procaïnebenzylpenicilline volgens de goedgekeurde aanwijzingen. Daarom geldt de veiligheidsmarge als aanvullende voorzorgsmaatregel.

Wat melk betreft, concludeerde het CVMP dat de beschikbare gegevens over behandelingen tot vijf dagen aantoonde dat er na de tweede dag *steady-state* penicillineconcentraties in melk optreden. Daarom worden geen verhoogde penicillineresiduconcentraties in melk verwacht bij een behandelingsduur van maximaal zeven dagen met dezelfde dosis en hoeven de wachttijden voor melk niet te worden gewijzigd om de veiligheid van de consument te waarborgen.

Gevolgen voor de milieuveiligheid

Het CVMP heeft de berekening van de voorspelde concentratie in de bodem bijgewerkt om de voorgestelde behandelingsperiode van zeven dagen voor runderen, varkens en schapen (rotkreupel) weer te geven met behulp van de standaardwaarden en -berekeningen uit het CVMP-richtsnoer inzake milieueffectbeoordelingen voor diergeneesmiddelen ter ondersteuning van VICH-richtsnoeren 6 en 38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1-Corr.1).

Bij de meeste toegestane doses overschrijdt de voorspelde milieuconcentratie in de bodem voor runderen, varkens en rotkreupel bij schapen de actielimiet van 100 µg/kg, de concentratie waarbij er volgens de VICH-richtsnoeren een potentieel risico voor het milieu ontstaat die aanleiding geeft tot een experimentele fase II-milieurisicobeoordeling. Aangezien er geen fase II-beoordeling voorhanden is, kon er geen conclusie worden getrokken over het al dan niet bestaan van een milieurisico bij het gebruik van procaïnebenzylpenicilline voor de behandeling van runderen, varkens en rotkreupel bij schapen. Sommige middelen die onder deze verwijzing vallen zijn echter al goedgekeurd met een behandelingsduur van zeven dagen of meer. Bijgevolg kan de verlenging van de behandelingsduur voor de overige middelen tot zeven dagen alleen dezelfde potentiële milieurisico's met zich meebrengen die nu al bestaan na het gebruik bij runderen, varkens of schapen (alleen rotkreupel) van de middelen die reeds zijn goedgekeurd met een behandelingsduur van zeven dagen.

Het CVMP merkte op dat de bestaande middelen met een behandelingsduur van zeven dagen of langer aanvankelijk waren goedgekeurd voordat een milieurisicobeoordeling moest worden verricht overeenkomstig de VICH-richtsnoeren en dat het onwaarschijnlijk is dat het potentiële risico voor het milieu na gebruik van deze middelen is beoordeeld. De beoordeling van het milieurisico van goedgekeurde producten viel echter niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure en er zijn geen concrete gegevens die wijzen op een milieurisico dat zou samenhangen met de reeds goedgekeurde middelen met een behandelingsduur van zeven dagen.

Voor paarden, geiten en de meeste indicaties voor schapen is evenmin een verdere risicobeoordeling nodig, ongeacht de behandelingsduur, omdat wordt aangenomen dat alleen individuele dieren worden behandeld en de blootstelling van het milieu derhalve beperkt is.

Ook voor katten en honden wordt een milieurisicobeoordeling niet nodig geacht.

Gevolgen voor de veiligheid van de doeldieren

De vergunninghouders hebben een relatief grote gegevensverzameling overgelegd over de veiligheid voor en lokale tolerantie van de doeldieren, inclusief veiligheidsstudies onder doeldieren en gecombineerde studies naar de farmacokinetische eigenschappen en/of residuen en lokale tolerantie voor alle doeldiersoorten behalve geiten.

Naast propriëtaire gegevens verstrekten de meeste vergunninghouders ook verwijzingen naar gepubliceerde literatuur en een uitgebreide samenvatting van mogelijke veiligheidsproblemen bij doeldieren. Kort gezegd is het, ondanks een gebrek aan onderzoek naar reproductietoxiciteit, uitvoerig gedocumenteerd dat procaïnebenzylpenicilline noch embryotoxisch, noch mutageen, noch cancerogeen is. Bovendien zijn bijwerkingen volgens de gepubliceerde literatuur – naast lokale reacties op de injectieplaats – zeer zeldzaam. De weinige bekende bijwerkingen vallen meestal binnen het overgevoeligheidscomplex, met inbegrip van elke vorm van allergische reactie zoals ademnood, oedeem of urticaria.

In het algemeen kwam het CVMP op basis van de verstrekte studies tot de conclusies dat systemische bijwerkingen zeer zeldzaam zijn en dat procaïnebenzylpenicilline een grote veiligheidsmarge heeft. Reacties op de injectieplaats kwamen voor bij verschillende doeldiersoorten, maar waren meestal van milde en voorbijgaande aard.

Wat de gevolgen van de voorgestelde wijzigingen voor de veiligheid van de doeldieren betreft, kan het volgende worden geconcludeerd:

Alle voorgestelde wijzigingen en verwijderingen van indicaties of doelpathogenen hebben geen betrekking op de veiligheid van doeldieren.

De toepassing van een minimumdosis van 10, 12 of 20 mg/kg lg voor de verschillende doeldiersoorten levert geen enkel veiligheidsprobleem op voor de doeldieren.

De beschikbare veiligheidsstudies onder dieren hadden betrekking op enkelvoudige injecties van maximaal 40 mg/kg en herhaalde toediening van 30 mg/kg bij runderen, herhaalde toediening van 30 mg/kg lg gedurende vijf dagen bij schapen en 60 mg/kg gedurende vijf dagen bij varkens, honden en katten, zonder bijwerkingen of zonder ernstige bijwerkingen. Voor paarden hadden de veiligheidsstudies onder doeldieren betrekking op herhaalde toediening van maximaal 60 mg/kg gedurende vijf dagen, waarbij slechts milde en voorbijgaande bijwerkingen werden gemeld voor deze dosering.

Behandelingsintervallen van 24 uur voor de kortwerkende GDG's bij alle doeldiersoorten en 72 uur voor de langwerkende formuleringen van procaïnebenzylpenicilline bij runderen en varkens vielen onder de beschikbare veiligheidsgegevens voor de doeldieren.

De toepassing van een behandelingsduur van drie tot zeven dagen werd niet beschouwd als een veiligheidsprobleem voor de doeldieren. Enerzijds is het zeer onwaarschijnlijk dat een toediening van een GDG gedurende zeven dagen ernstige bijwerkingen zou veroorzaken, aangezien er geen bijwerkingen werden gemeld in studies met een tweevoudige dosis gedurende vijf dagen. Anderzijds zijn sommige GDG's die procaïnebenzylpenicilline bevatten al decennialang goedgekeurd voor een behandelingsduur van zeven dagen of meer, zonder dat er opmerkelijke onevenredige risico's aan het licht zijn gekomen via geneesmiddelenbewaking.

Noch de behandelingsduur, noch de dosering lijken de veiligheid op de injectieplaats te beïnvloeden, aangezien deze lokale reacties al na de eerste injectie kunnen optreden en geen verband houden met de toegediende dosis. Dit werd aangetoond in twee studies onder runderen waarbij het geïnjecteerde volume per injectieplaats werd beperkt tot 20 ml; er traden lokale reacties op bij dieren behandeld met 20 mg/kg die meestal één of twee injecties kregen en bij dieren behandeld met 40 mg/kg die meestal drie of vier injecties kregen.

Om rekening te houden met de systemische toxische effecten bij jonge biggen, die van voorbijgaande aard zijn maar als potentieel dodelijk kunnen worden beschouwd, vooral bij hogere doses, heeft het CVMP evenwel aanbevolen een gerelateerde waarschuwing op te nemen in rubriek 3.6 van de SPK (QRD-sjabloon v9.0)/ rubriek 4.6 (QRD-sjabloon v8.2) en in de overeenkomstige rubriek van de bijsluiter.

Gevolgen voor het risico op ontwikkeling van antimicrobiële resistentie

De opname van waarschuwingen met betrekking tot de gevoeligheid van doelpathogenen in de productinformatie en de verwijdering van resistente doelpathogenen volgens de bovenstaande aanbevelingen zullen een positieve impact hebben op het risico op de ontwikkeling van AMR. Wanneer in de productinformatie aandacht wordt besteed aan specifieke pathogenen die reeds in een precare gevoeligheidssituatie verkeren en waarvoor het gebruik van procaïnebenzylpenicilline zou kunnen leiden tot een gebrek aan klinische werkzaamheid, helpt dit dierenartsen behandelingsbeslissingen te nemen die stroken met verstandig gebruik.

De toepassing van een lagere dosislimiet, zoals in detail uitgelegd in het gedeelte over de dosering en het behandelingsinterval, draagt bij tot de vermindering van het risico op de ontwikkeling van AMR. Het uitsluiten van doses onder individuele drempels waarbij geen werkzaamheid is aangetoond, zelfs niet voor de meest gevoelige doelpathogenen in de verschillende doelsoorten, zou een significante verbetering opleveren op het vlak van AMR-risico.

Bovendien zorgt het schrappen van behandelingsintervallen van 48 uur voor andere doelsoorten dan paarden verder voor een kleiner AMR-risico. Door adequate doseringsintervallen te garanderen, is het waarschijnlijker dat relevante weefselconcentraties gedurende een voldoende lange tijd boven de MRC worden gehouden.

Het risico op resistentieontwikkeling wordt geacht te worden verkleind dankzij de toepassing van een behandelingsduur van drie tot zeven dagen. Ten eerste zou het risico op de ontwikkeling van AMR als gevolg van behandelingsfalen vanwege een ontoereikende behandelingsduur tot een minimum worden beperkt. Ook zouden langdurige behandelingen van meer dan zeven dagen, waardoor meer antimicrobiële stoffen in het milieu en bijvoorbeeld het afvalwater terechtkomen en zo de ontwikkeling van resistentie wordt bevorderd, worden voorkomen. Bovendien stimuleren langdurige behandelingen die nodig zijn vanwege de verminderde gevoeligheid van de behandelde pathogenen de ontwikkeling van AMR, zodat de duur van de behandeling altijd moet worden beperkt tot het noodzakelijke minimum.

Baten-risicoverhouding

Onmiddellijk therapeutisch voordeel

Benzylpenicilline is een eerstelijnsantibioticum met een smal spectrum dat behoort tot AMEG-categorie D. Het is het meest actief tegen grampositieve bacteriën en heeft een beperkte activiteit tegen gramnegatieve bacteriën. Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die procaïnebenzylpenicilline bevatten en onder deze verwijzing vallen, worden al decennialang gebruikt bij runderen, paarden, schapen, geiten, varkens, honden en katten voor de behandeling van een breed

scala aan infecties veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en die verschillende orgaansystemen aantasten.

Bijkomende voordelen

Diergeneesmiddelen die procaïnebenzylpenicilline bevatten, worden goed verdragen en veroorzaken meestal slechts milde lokale reacties op de injectieplaats en geen ernstige systemische bijwerkingen bij de doeldieren.

Antimicrobiële resistentie tegen benzylpenicilline is uitvoerig beschreven. Verschillende doelpathogenen, in het bijzonder grampositieve bacteriën, blijven echter gevoelig voor benzylpenicilline.

Beoordeling van de risico's

De kwaliteit en de veiligheid van de gebruiker vielen niet onder deze verwijzingsprocedure en werden dus niet specifiek beoordeeld.

Voor sommige middelen die betrokken zijn bij deze verwijzingsprocedure, is een risico vastgesteld dat op een ongepast doseringsschema wijst, d.w.z. te lage doses, een te korte dan wel te lange behandelingsduur en te lange behandelingsintervallen ten aanzien van de bijbehorende indicaties.

Het risico van een ongeschikt doseringsschema hangt samen met een verhoogd risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. In dit verband werden specifieke doelpathogenen erkend die verworven resistentie, lage gevoeligheid of zelfs inherente resistentie vertonen.

Bovendien werden er indicaties vastgesteld die niet in overeenstemming zijn met de huidige wetenschappelijke kennis.

Behalve systemische toxische effecten bij jonge biggen werden geen andere risico's met betrekking tot de gezondheid van de doeldieren vastgesteld.

Er bestaat een potentieel risico voor de veiligheid van de consument met betrekking tot wachttijden voor middelen waarvoor de behandelingsduur tot zeven dagen wordt verlengd.

Middelen die worden gebruikt bij katten, honden, paarden, geiten en de meeste indicaties voor schapen, leveren een lage milieublootstelling op en houden daarom naar verwachting geen risico voor het milieu in. Vanwege de hogere blootstelling zou er in theorie een potentieel risico voor het milieu kunnen bestaan voor middelen die worden gebruikt bij runderen, varkens en rotkreupel bij schapen.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

De risico's in verband met doeltreffendheid en de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie zullen worden beperkt door de minimale doseringsslimiet aan te passen tot 10 mg/kg lg bij runderen, schapen, geiten en varkens, 12 mg/kg lg bij paarden en 20 mg/kg lg bij honden en katten, door de doseringsintervallen van 48 uur te schrappen bij alle doeldiersoorten behalve paarden alsook bij paarden als de dosis lager is dan 20 mg/kg lg, en door een geharmoniseerde behandelingsduur vast te stellen van drie tot zeven dagen voor alle middelen.

Als aanvullende risicobeheersingsmaatregelen worden enkele indicaties en verschillende doelpathogenen geschrapt en worden waarschuwingen in de productinformatie opgenomen om te wijzen op resistentie of verminderde gevoeligheid bij specifieke doelpathogenen.

Indicaties en doelpathogenen die niet in overeenstemming zijn met de huidige wetenschappelijke kennis of de huidige nomenclatuur moeten respectievelijk anders worden geformuleerd of worden geschrapt.

Het risico met betrekking tot de veiligheid bij jonge biggen wordt beperkt door een waarschuwing in de productinformatie op te nemen.

Het risico voor de consument bij de geharmoniseerde maximale behandelingsduur van zeven dagen wordt beheerst door een tweede wachttijd voor eetbare weefsels toe te voegen. De eerste wachttijd vertegenwoordigt de reeds vastgestelde wachttijd bij de oorspronkelijk goedgekeurde behandelingsduur, terwijl de tweede periode van toepassing is voor zover de behandelingsduur van drie of vijf dagen is verlengd tot zeven dagen en wordt gekenmerkt door een bijkomende veiligheidsmarge van twee dagen. Voorts heeft het CVMP besloten dat de wachttijden voor melk niet hoeven te worden gewijzigd om de veiligheid van de consument te waarborgen.

Aangezien het risico voor het milieu in het kader van deze verwijzing niet is beoordeeld omdat sommige producten al in de handel worden aangeboden met een behandelingsduur van zeven dagen of meer zonder bewezen veiligheidsrisico, zullen er geen aanvullende risicobeperkende maatregelen ter bescherming van het milieu worden genomen. Eventuele risicobeperkende maatregelen in bestaande producten blijven bestaan.

Evaluatie van de algehele baten-risicoverhouding

Injecteerbare procainebenzylpenicillinemiddelen worden beschouwd als doeltreffende geneesmiddelen tegen verschillende ziektecomplexen veroorzaakt door gevoelige bacteriën bij de doelsoorten runderen, schapen, geiten, paarden, varkens, honden en katten. Benzylpenicilline is een antibioticum uit AMEG-categorie D dat waar mogelijk als eerstelijnsbehandeling moet worden gebruikt.

Zoals elk ander antibioticum moet benzylpenicilline verstandig worden gebruikt en alleen wanneer dit medisch noodzakelijk is. Bovendien moeten onnodig gebruik, te lange behandeling en onderdosering worden vermeden, zoals aangegeven door AMEG.

Uit de beoordeling van de dosering, het doseringsinterval en de behandelingsduur kwamen voor sommige middelen binnen deze verwijzing een te lage dosering, een te korte dan wel te lange behandelingsduur en te lange behandelingsintervallen aan het licht. Bijgevolg moet het doseringsschema van deze middelen worden aangepast om een doeltreffend gebruik bij de voorgestelde indicaties te garanderen door tegelijkertijd het risico op de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie te minimaliseren. Bovendien moeten de indicaties van de GDG's worden herzien, vooral met betrekking tot de huidige gevoeligheidssituatie van de doelpathogenen.

De behandelingsduur werd voorts geëvalueerd met betrekking tot de risico's voor de veiligheid van de doeldieren, het milieu en de veiligheid van de consument in verband met wachttijden. De baten-risicoverhouding blijft ongewijzigd wat de veiligheid van de doeldieren en het milieu betreft. Wat de wachttijden betreft, werden de voorgestelde aanvullende wachttijden voor eetbare weefsels en de handhaving van de huidige toegestane wachttijden voor melk in overweging genomen om de veiligheid van de consument te waarborgen.

Conclusie over de baten-risicoverhouding

Na bestudering van de redenen voor de verwijzing en de door de vergunninghouders verstrekte gegevens concludeerde het CVMP dat de algemene baten-risicoverhouding van de betrokken middelen positief blijft, mits de aanbevolen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor wijziging van de productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter)

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CVMP heeft de verwijzingsprocedure op grond van artikel 82 van Verordening (EU) 2019/6 betreffende diergeneesmiddelen met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof die worden aangeboden in de vorm van suspensies voor intramusculaire en subcutane injectie in aanmerking genomen.
- Het CVMP heeft de beschikbare gegevens geëvalueerd ter ondersteuning van de indicaties, de dosering (inclusief het doseringsinterval), de behandelingsduur, de depletie van residuen, het milieurisico, de veiligheid van de doeldieren en het risico op antimicrobiële resistentie voor de volksgezondheid.
- Het CVMP merkte op dat geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die procaïnebenzylpenicilline bevatten al decennialang zijn goedgekeurd uit hoofde van eerdere regelgevende en wetenschappelijke kaders.
- Het CVMP was van mening dat procaïnebenzylpenicilline een antimicrobieel middel is met een smal werkingsspectrum en een brede veiligheidsmarge, dat in het algemeen nog steeds werkzaam is tegen een aantal veel voorkomende ziekten bij voedselproducerende dieren. Het CVMP achtte het belangrijk om praktiserende dierenartsen de nodige hulpmiddelen aan te reiken voor een correct gebruik van procaïnebenzylpenicilline als antimicrobiële stof van eerste keuze, in overeenstemming met de aanbevelingen van AMEG, de richtsnoeren en het nationale beleid.
- Gelet op het voorgaande en op basis van de beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat de indicaties en doseringsschema's (dosering en behandelingsduur) van de desbetreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moeten worden herzien.
- Het CVMP kwam tot de conclusie dat voor de middelen met een gewijzigd doseringsschema eveneens de wachttijden voor vlees en slachtafval van behandelde dieren moeten worden herzien door toevoeging van een veiligheidsmarge van twee dagen om de veiligheid van de consument te waarborgen. Het CVMP was van mening dat de wachttijden voor melk al voldoende zekerheid bieden voor de veiligheid van de consument en niet hoeven te worden gewijzigd.
- Het CVMP achtte het nuttig om aanvullende informatie in de productinformatie op te nemen over het werkingsmechanisme van procaïnebenzylpenicilline en de huidige gevoeligheid van doelpathogenen om een doeltreffend gebruik van de betrokken producten bij specifieke indicaties te ondersteunen.

Advies van het CVMP

Bijgevolg was het CVMP van mening dat de baten-risicoverhouding van diergeneesmiddelen met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof die worden aangeboden in de vorm van suspensies voor intramusculaire en subcutane injectie gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd die worden beschreven in bijlage III.

Het CVMP beval daarom aan de voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik met procaïnebenzylpenicilline als enige werkzame stof die worden aangeboden in de vorm van suspensies voor injectie te wijzigen.

Bijlage III

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

NB:

Deze wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

De huidige productinformatie moet worden gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst waar nodig) conform de overeengekomen bewoordingen die hieronder worden weergegeven, uitsluitend voor de intramusculaire en de subcutane toedieningsweg.

A. Samenvatting van de productkenmerken

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doelsoort (QRD-sjabloon v9.0) / 4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en) (QRD-sjabloon v8.2)

Verwijder, in voorkomend geval, de volgende pathogenen:

Alle soorten die behoren tot de orde van Enterobacterales, met name *Salmonella* spp., *Escherichia coli* en *Proteus* spp.;

Bacteroides fragilis;

Bordetella bronchiseptica;

Campylobacter spp.;

Nocardia spp.;

Pseudomonas spp., in het bijzonder *Pseudomonas aeruginosa*;

Rickettsia spp.;

Soorten die behoren tot de *Staphylococcus intermedius*-groep, met name *S. intermedius* en *S. pseudintermedius*;

Bètalactamaseproducerende *Staphylococcus* spp.

Verwijder, in voorkomend geval:

- eventuele indicaties voor salmonellose;
- 'dries' bij alle doeldiersoorten, met uitzondering van paarden;
- 'Aan de nageboorte blijven staan / retentio secundinarum' bij alle doeldiersoorten, behalve paarden.

Vervang, in voorkomend geval:

- '*Staphylococcus aureus* (resistent tegen penicilline G)' door '*Staphylococcus aureus*';
- 'Aan de nageboorte blijven staan / retentio secundinarum' door 'preventie van acute septische metritis veroorzaakt door achtergebleven foetale membranen' bij paarden.

Herzie, in voorkomend geval, de volgende nomenclatuur:

'*Glaesserella parasuis*' in plaats van '*Haemophilus parasuis*';

'*Mannheimia haemolytica*' in plaats van '*Pasteurella haemolytica*';

'*Trueperella pyogenes*' in plaats van '*Actinomyces pyogenes*', '*Arcanobacterium pyogenes*',

'*Corynebacterium pyogenes*'.

3.4 Speciale waarschuwingen (QRD-sjabloon v9.0) / 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is (QRD-sjabloon v8.2)

Voeg het volgende advies toe bij alle diergeneesmiddelen:

Na absorptie passeert benzylpenicilline biologische membranen (bijv. de bloed-hersenbarrière) slecht, omdat het geïoniseerd is en een slechte vetoplosbaarheid heeft. Het gebruik van dit middel voor de behandeling van meningitis of CZS-infecties als gevolg van bijv. *Streptococcus suis* of *Listeria monocytogenes* is mogelijk niet werkzaam. Bovendien dringt benzylpenicilline niet goed zoogdiercellen binnen en heeft dit middel derhalve mogelijk weinig effect bij de behandeling van intracellulaire pathogenen, bijv. *Listeria monocytogenes*.

Voeg de volgende tekst toe, voor zover van toepassing, rekening houdend met de goedgekeurde doelpathogenen voor de doelsoorten van de individuele vergunningen voor het in de handel brengen:

Verhoogde MRC-waarden of bimodale distributieprofielen die wijzen op verworven resistentie zijn gemeld voor de volgende bacteriën:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. als veroorzaker van MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. en *S. suis* bij varkens;
- *Fusobacterium necrophorum* als veroorzaker van metritis en *Mannheimia haemolytica* (alleen in sommige lidstaten), evenals *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* en *Trueperella pyogenes* bij runderen;
- *S. aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken en *Enterococcus* spp. bij honden;
- *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus felis* bij katten.

Het gebruik van het diergeneesmiddel kan leiden tot een gebrek aan klinische werkzaamheid bij de behandeling van infecties die door deze bacteriën zijn veroorzaakt.

3.6 Bijwerkingen (QRD-sjabloon v9.0) / **4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)** (QRD-sjabloon v8.2)

Voeg bij alle diergeneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor gebruik bij biggen de volgende formulering toe:

Systemische toxische effecten zijn waargenomen bij jonge biggen, die van voorbijgaande aard zijn maar mogelijk dodelijk kunnen zijn, vooral bij hogere doses.

3.9 Toedieningswegen en dosering (QRD-sjabloon v9.0) / **4.9 Dosering en toedieningsweg** (QRD-sjabloon v8.2)

Vervang bij alle diergeneesmiddelen de huidige aanbevolen behandelingsduur door de volgende verklaring:

De behandelingsduur is 3 tot 7 dagen.

Voeg het volgende advies toe bij alle diergeneesmiddelen:

De juiste behandelingsduur moet worden gekozen op basis van de klinische behoeften en het individuele herstel van het behandelde dier. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de toegankelijkheid van het doelweefsel en de kenmerken van de doelpathogeen.

Verwijder, in voorkomend geval, elke verwijzing naar een behandelingsinterval van 48 uur:

- bij andere doeldiersoorten dan paarden;
- bij paarden, indien de dosering lager is dan 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Wanneer lagere doseringen zijn toegestaan, moet de doseringsondergrens worden vervangen door:

10 mg/kg lichaamsgewicht voor runderen, schapen, geiten en varkens;

12 mg/kg lichaamsgewicht voor paarden;

20 mg/kg lichaamsgewicht voor honden en katten.

Specifieke doseringsaanbevelingen die hoger zijn dan bovenstaande waarden en dosisbereiken moeten worden gehandhaafd.

3.12 Wachtijd(en) (QRD-sjabloon v9.0) / 4.11 Wachtijd(en) (QRD-sjabloon v8.2)

De wachttijden voor vlees en slachtafval moeten als volgt worden gewijzigd:

[Diersoort]

Vlees en slachtafval: x dagen^[1] voor een behandelingsduur van <3 dagen> <3 tot 5 dagen>^[2];
y dagen^[3] voor een behandelingsduur van <4 tot 7 dagen> <6 tot 7 dagen>^[4].

^[1] oorspronkelijk goedgekeurde wachtijd in dagen

^[2] oorspronkelijk goedgekeurde behandelingsduur

^[3] oorspronkelijk goedgekeurde wachtijd in dagen + veiligheidsmarge van 2 dagen

^[4] verlengde behandelingsduur van 3 of 5 dagen tot 7 dagen

[tekst]: in te vullen informatie

<tekst>: passende optie te selecteren

4.2 Farmacodynamische eigenschappen (QRD-sjabloon v9.0) / 5.1 Farmacodynamische eigenschappen (QRD-sjabloon v8.2)

De volgende tekst dient bij alle diergeneesmiddelen te worden toegevoegd:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, de meeste *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. en *Pseudomonas* spp. evenals bètalactamaseproducerende *Staphylococcus* spp. zijn resistent.

Verwijder, in voorkomend geval:

Alle doeltbacteriën die in deze rubriek voorkomen maar niet zijn vermeld in de indicatie.

Verwijder, in voorkomend geval, de volgende pathogenen:

Alle soorten die behoren tot de orde van Enterobacterales, met name *Salmonella* spp., *Escherichia coli* en *Proteus* spp.;

Bacteroides fragilis;

Bordetella bronchiseptica;

Campylobacter spp.;

Nocardia spp.;

Pseudomonas spp., in het bijzonder *Pseudomonas aeruginosa*;

Rickettsia spp.;

Soorten die behoren tot de *Staphylococcus intermedius*-groep, met name *S. intermedius* en *S. pseudintermedius*;

Bètalactamaseproducerende *Staphylococcus* spp.

Vervang, in voorkomend geval:

'*Staphylococcus aureus* (resistent tegen penicilline G)' door '*Staphylococcus aureus*';

Herzie, in voorkomend geval, de volgende nomenclatuur:

'*Glaesserella parasuis*' in plaats van '*Haemophilus parasuis*';

'*Mannheimia haemolytica*' in plaats van '*Pasteurella haemolytica*';

'*Trueperella pyogenes*' in plaats van '*Actinomyces pyogenes*', '*Arcanobacterium pyogenes*',

'*Corynebacterium pyogenes*'.

B. Etikettering

Buitenverpakking

7. WACHTTIJD(EN) (QRD-sjabloon v9.0) / 8. WACHTTIJD(EN) (QRD-sjabloon v8.2)

De wachttijden voor vlees en slachtafval moeten als volgt worden gewijzigd:

[Diersoort]

Vlees en slachtafval: x dagen^[1] voor een behandelingsduur van <3 dagen> <3 tot 5 dagen>^[2];
y dagen^[3] voor een behandelingsduur van <4 tot 7 dagen> <6 tot 7 dagen>^[4].

^[1] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen

^[2] oorspronkelijk goedgekeurde behandelingsduur

^[3] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen + veiligheidsmarge van 2 dagen

^[4] verlengde behandelingsduur van 3 of 5 dagen tot 7 dagen

[tekst]: in te vullen informatie

<tekst>: passende optie te selecteren

Primaire verpakking

5. WACHTTIJD(EN) (QRD-sjabloon v9.0) / 5. WACHTTIJD(EN) (QRD-sjabloon v8.2)

De wachttijden voor vlees en slachtafval moeten als volgt worden gewijzigd:

[Diersoort]

Vlees en slachtafval: x dagen^[1] voor een behandelingsduur van <3 dagen> <3 tot 5 dagen>^[2];
y dagen^[3] voor een behandelingsduur van <4 tot 7 dagen> <6 tot 7 dagen>^[4].

^[1] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen

^[2] oorspronkelijk goedgekeurde behandelingsduur

^[3] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen + veiligheidsmarge van 2 dagen

^[4] verlengde behandelingsduur van 3 of 5 dagen tot 7 dagen

[tekst]: in te vullen informatie

<tekst>: passende optie te selecteren

C. Bijsluiter

4. Indicaties voor gebruik (QRD-sjabloon v9.0) / 4. INDICATIE(S) (QRD-sjabloon v8.2)

Verwijder, in voorkomend geval, de volgende pathogenen:

Alle soorten die behoren tot de orde van Enterobacterales, met name *Salmonella* spp., *Escherichia coli* en *Proteus* spp.;

Bacteroides fragilis;

Bordetella bronchiseptica;

Campylobacter spp.;

Nocardia spp.;

Pseudomonas spp., in het bijzonder *Pseudomonas aeruginosa*;

Rickettsia spp.;

Soorten die behoren tot de *Staphylococcus intermedius*-groep, met name *S. intermedius* en *S. pseudintermedius*;
Bètalactamaseproducerende *Staphylococcus* spp.

Verwijder, in voorkomend geval:

- eventuele indicaties voor salmonellose;
- 'droes' bij alle doeldierssoorten, met uitzondering van paarden;
- 'Aan de nageboorte blijven staan / retentio secundinarum' bij alle doeldierssoorten, behalve paarden.

Vervang, in voorkomend geval:

- '*Staphylococcus aureus* (resistent tegen penicilline G)' door '*Staphylococcus aureus*';
- 'Aan de nageboorte blijven staan / retentio secundinarum' door 'preventie van acute septische metritis veroorzaakt door achtergebleven foetale membranen' bij paarden.

Herzie, in voorkomend geval, de volgende nomenclatuur:

- '*Glaesserella parasuis*' in plaats van '*Haemophilus parasuis*';
- '*Mannheimia haemolytica*' in plaats van '*Pasteurella haemolytica*';
- '*Trueperella pyogenes*' in plaats van '*Actinomyces pyogenes*', '*Arcanobacterium pyogenes*', '*Corynebacterium pyogenes*'.

6. Speciale waarschuwingen (QRD-sjabloon v9.0) / **12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)**

(QRD-sjabloon v8.2)

Speciale waarschuwingen: (QRD-sjabloon v9.0) / Speciale waarschuwingen voor elke doeldierssoort:
(QRD-sjabloon v8.2)

Voeg het volgende advies toe bij alle diergeneesmiddelen:

Na absorptie passeert benzylpenicilline biologische membranen (bijv. de bloed-hersenbarrière) slecht omdat het geïoniseerd is en een slechte vetoplosbaarheid heeft. Het gebruik van dit middel voor de behandeling van meningitis of CZS-infecties als gevolg van bijv. *Streptococcus suis* of *Listeria monocytogenes* is mogelijk niet werkzaam. Bovendien dringt benzylpenicilline niet goed zoogdiercellen binnen en heeft dit middel derhalve mogelijk weinig effect bij de behandeling van intracellulaire pathogenen, bijv. *Listeria monocytogenes*.

Voeg de volgende tekst toe, voor zover van toepassing, rekening houdend met de goedgekeurde doelpathogenen voor de doelsoorten van de individuele vergunningen voor het in de handel brengen:

Verhoogde MRC-waarden of bimodale distributieprofielen die wijzen op verworven resistentie zijn gemeld voor de volgende bacteriën:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. als veroorzaker van MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. en *S. suis* bij varkens;
- *Fusobacterium necrophorum* als veroorzaker van metritis en *Mannheimia haemolytica* (alleen in sommige lidstaten), evenals *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* en *Trueperella pyogenes* bij runderen;
- *S. aureus*, coagulase-negatieve stafylokokken en *Enterococcus* spp. bij honden;
- *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus felis* bij katten.

Het gebruik van het diergeneesmiddel kan leiden tot een gebrek aan klinische werkzaamheid bij de behandeling van infecties die door deze bacteriën zijn veroorzaakt.

7. Bijwerkingen (QRD-sjabloon v9.0) / **6. BIJWERKINGEN** (QRD-sjabloon v8.2)

Voeg bij alle diergeneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor gebruik bij biggen de volgende formulering toe:

Systemische toxische effecten zijn waargenomen bij jonge biggen, die van voorbijgaande aard zijn maar mogelijk dodelijk kunnen zijn, vooral bij hogere doses.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen (QRD-sjabloon v9.0) / **8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK** (QRD-sjabloon v8.2)

Vervang bij alle diergeneesmiddelen de huidige aanbevolen behandelingsduur door de volgende verklaring:

De behandelingsduur is 3 tot 7 dagen.

Voeg het volgende advies toe bij alle diergeneesmiddelen:

De juiste behandelingsduur moet worden gekozen op basis van de klinische behoeften en het individuele herstel van het behandelde dier. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de toegankelijkheid van het doelweefsel en de kenmerken van de doelpathogeen.

Verwijder, in voorkomend geval, elke verwijzing naar een behandelingsinterval van 48 uur:

- bij andere doeldiersoorten dan paarden;
- bij paarden, indien de dosering lager is dan 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Wanneer lagere doseringen zijn toegestaan, moet de doseringsondergrens worden vervangen door:

10 mg/kg lichaamsgewicht voor runderen, schapen, geiten en varkens;

12 mg/kg lichaamsgewicht voor paarden;

20 mg/kg lichaamsgewicht voor honden en katten.

Specifieke doseringsaanbevelingen die hoger zijn dan bovenstaande waarden en dosisbereiken moeten worden gehandhaafd.

10. Wachtijd(en) (QRD-sjabloon v9.0) / **10. WACHTTIJD(EN)** (QRD-sjabloon v8.2)

De wachttijden voor vlees en slachtafval moeten als volgt worden gewijzigd:

[Diersoort]

Vlees en slachtafval: x dagen^[1] voor een behandelingsduur van <3 dagen> <3 tot 5 dagen>^[2];
y dagen^[3] voor een behandelingsduur van <4 tot 7 dagen> <6 tot 7 dagen>^[4].

^[1] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen

^[2] oorspronkelijk goedgekeurde behandelingsduur

^[3] oorspronkelijk goedgekeurde wachttijd in dagen + veiligheidsmarge van 2 dagen

^[4] verlengde behandelingsduur van 3 of 5 dagen tot 7 dagen

[tekst]: in te vullen informatie

<tekst>: passende optie te selecteren