

Aneks I
Wykaz weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze krajowej

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Austria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Austria	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Belgia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Belgia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Belgia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Bułgaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Bułgaria	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, cielęta, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Chorwacja	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Cypr	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie (dorośle)	Podanie domięśniowe
Czechy	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Czechy	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie, psy	Podanie domięśniowe, podskórne
Czechy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie (dorośle)	Podanie domięśniowe
Czechy	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne
Dania	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Dania	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Dania	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Dania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Dania	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOLong Vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Dania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Estonia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Estonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Estonia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne
Finlandia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Finlandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Finlandia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen Vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Finlandia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Finlandia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Francja	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Francja	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Francja	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie	Podanie domięśniowe, dowymieniowe
Niemcy	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy	Podanie domięśniowe
Niemcy	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Niemcy	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Niemcy	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe
Niemcy	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Niemcy	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Niemcy	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Grecja	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Grecja	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Węgry	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnię, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Węgry	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.	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnię (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Węgry	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnię	Podanie domięśniowe
Węgry	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.	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Węgry	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Benzyloopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnię	Podanie domięśniowe, podskórne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Islandia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Irlandia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne
Irlandia	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Irlandia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Włochy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Włochy	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Włochy	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Łotwa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnię	Podanie domięśniowe, podskórne
Łotwa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnię	Podanie domięśniowe
Łotwa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnię	Podanie domięśniowe
Łotwa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnię	Podanie domięśniowe
Litwa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, iniekcinė suspensija	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnię	Podanie domięśniowe
Litwa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, iniekcinė suspensija galvijams, kiaušėms ir arkliams	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnię	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Litwa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Litwa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne
Luksemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Luksemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Luksemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk België	Deposil	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Luksemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie (dorośle)	Podanie domięśniowe
Norwegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne, dootrzewnowe, wewnątrzo- trzewnowe, wewnątrzm- acic- zne
Norwegia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Norwegia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Norwegia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	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	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	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	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne
Polska	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Polska	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Polska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Polska	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy	Podanie domięśniowe, podskórne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Portugalia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Portugalia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Portugalia	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Portugalia	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Rumunia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Rumunia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Rumunia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Rumunia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Słowacja	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Słowacja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, suspenzia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie (dorośle)	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensja za injeciranje za govedo, prašiče in konje	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Słowenia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensja za injeciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Benzylopenicyli na prokainowa	297,7 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Hiszpania	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Hiszpania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Hiszpania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie nieprzeznaczone na ubój, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Hiszpania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Hiszpania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Szwecja	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, kozy, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Szwecja	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Szwecja	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Szwecja	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Szwecja	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Benzylopenicylina prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Niderlandy	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzylopenicylina prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niderlandy	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Psy, koty	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Psy, koty	Podanie domięśniowe
Niderlandy	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe
Niderlandy	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	Benzyloopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Psy, koty	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niderlandy	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Benzylopenicyli na prokainowa	300,000 IU/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Świnie, prosięta, psy, koty	Podanie domięśniowe
Niderlandy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie (> 25 kg)	Podanie domięśniowe
Niderlandy	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Niderlandy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	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	Benzylopenicyli na prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, owce, świnie, psy, koty	Podanie domięśniowe, podskórne
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	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	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, konie, świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	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	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	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	Benzylopenicylina prokainowa	300 mg/ml	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, owce, świnie	Podanie domięśniowe

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Benzylopenicylina prokainowa	30% w/v	Zawiesina do wstrzykiwań	Bydło, świnie	Podanie domięśniowe, podskórne

Aneks II
Wnioski naukowe i podstawy do zmiany treści druków informacyjnych

Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną w postaci zawiesiny do wstrzykiwań (zob. Aneks I)

Wprowadzenie

Benzylopenicylina prokainowa jest solą benzylopenicyliny, która należy do grupy naturalnych penicylin o wąskim spektrum działania (penicyliny wrażliwe na β -laktamazę; kategoria D według AMEG). Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające benzylopenicylinę prokainową są szeroko stosowane od dziesięcioleci u bydła, koni, owiec, kóz, świń, psów i kotów w leczeniu różnych zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na benzylopenicylinę i wpływające np. na układ moczowy, oddechowy lub rozrodczy.

Antybiotyki beta-laktamowe, takie jak penicylina, zapobiegają powstawaniu aktywnie rosnącej ściany komórkowej bakterii poprzez ingerencję w końcowy etap syntezy peptydoglikanu. Penicyliny mają działanie bakteriobójcze, ale powodują lizę tylko rosnących bakterii. U bakterii Gram-dodatnich β -laktamy nie tylko hamują proces usieciowiania peptydoglikanu, ale także stymulują uwalnianie kwasu lipotejchowego; to z kolei powoduje reakcję prowadzącą do autodegradacji peptydoglikanu przez autolizyny.

W trakcie ostatnich procedur zdecentralizowanych przedłożonych zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE okazało się, że czas trwania leczenia weterynaryjnymi produktami leczniczymi zawierającymi benzylopenicylinę prokainową nie jest jednolity w całej UE.

Niemcy zauważyły, że w przypadku kilku zatwierdzonych w UE weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną w postaci zawiesiny do wstrzykiwań zalecany jest czas trwania leczenia wynoszący od 1 do 3 dni lub od 3 do 5 dni przy jednym wstrzyknięciu co 24 godziny. Produkty zawierające benzylopenicylinę prokainową dopuszczone do obrotu w ramach wyłącznie krajowych procedur w Niemczech w większości przypadków wymagają czasu trwania leczenia wynoszącego co najmniej 3 dni (wstrzyknięcia co 24 godziny) bez górnej granicy. W przypadku kilku produktów zaleca się kontynuację leczenia przez 2 dni, licząc od dnia wystąpienia objawów klinicznych. Taka niejednorodność jest dodatkowo widoczna w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, które są dopuszczone do obrotu przez maksymalny czas trwania leczenia wynoszący 3, 4 lub 5 dni, podczas gdy inne weterynaryjne produkty lecznicze wymagają minimalnego czasu trwania leczenia wynoszącego 3 lub 4 dni.

Na podstawie dostępnych danych czas trwania leczenia wynoszący od 1 do 3 dni może nie być już odpowiedni do skutecznego leczenia wszystkich deklarowanych wskazań. W opublikowanej literaturze (np. Smith i in., 1998¹; Scott i in., 2013²; Ordell i in., 2016³) zasugerowano, że minimalny niezbędny czas trwania leczenia wynosi 3 dni, ale może być wymagany dłuższy czas trwania leczenia, co zwiększa obawy, że czas trwania leczenia krótszy niż 3 dni może być niewystarczający. Potwierdza to również fakt, że benzylopenicylina jest substancją przeciwdrobnoustrojową zależną od czasu, tj. czynnikiem napędzającym analizę farmakokinetyczną/farmakodynamiczną (PK/PD) jest $\%T > MIC$ (ułamek czasu powyżej minimalnego stężenia hamującego [MIC], okres, w którym stężenie przekracza wartość minimalnego stężenia hamującego docelowych bakterii).

Ponadto w kilku publikacjach podkreśla się, że w przypadku benzylopenicyliny prokainy konieczne może być leczenie trwające co najmniej 5 dni, np. w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Leptospira*

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.* styczeń 1998;81(6):1555-1562.

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).

spp. (Ross i Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli i Oliver, 1999⁶) lub *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

W związku z tym Niemcy uznali, że ważne jest, aby czas trwania leczenia był wystarczająco długi dla zapewnienia skutecznego stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną oraz dla uniknięcia niepotrzebnego ryzyka rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Z drugiej strony Niemcy uznali również za konieczne ograniczenie maksymalnego czasu trwania leczenia do wymaganego terapeutycznie minimum w celu uniknięcia niepotrzebnego narażenia zwierząt na antybiotyki, zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, uniknięcia niepotrzebnego ryzyka rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe oraz zapobieżenia niepotrzebnemu przedostawaniu się penicyliny do środowiska, prowadzącemu do możliwego do uniknięcia ryzyka narażenia zarówno dla środowiska, jak i dla konsumentów.

Podsumowując, Niemcy uznali, że przegląd schematu dawkowania (tj. dawkowania i czasu trwania leczenia u każdego gatunku docelowego) w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną w postaci zawiesiny do wstrzykiwań jest konieczny w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania takich weterynaryjnych produktów leczniczych oraz uniknięcia niepotrzebnego ryzyka rozwoju oporności dla środowiska i konsumenta.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Aby Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych mógł ocenić schemat dawkowania, należy wziąć pod uwagę jeszcze dwa aspekty: odstęp między dawkami (który jest powiązany z dawkowaniem i jest bardzo istotny w przypadku środków przeciwdrobnoustrojowych, takich jak penicylina, której skuteczność zależy od czasu powyżej minimalnego stężenia hamującego) oraz same patogeny docelowe, dla których schemat dawkowania musi być odpowiedni.

Szereg posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarczyło własne dane przedkliniczne i kliniczne, dane dotyczące wrażliwości docelowych patogenów na benzylopenicylinę prokainową, modele PK/PD, a także opublikowaną literaturę naukową na poparcie schematów dawkowania, wskazań i wszelkiego wpływu na rozwój oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt, środowisko i konsumentów.

Ze względu na to, że przedmiotowe produkty były dopuszczone do obrotu przez długi czas (począwszy od lat 60. XX wieku) lub są lekami generycznymi, dostępne dane były ograniczone i nierzadko przestarzałe. Ze względu na ograniczenia w dostępnych danych (badania terenowe oraz badania dotyczące ustalania i potwierdzania dawki) Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych musiał w dużej mierze oprzeć swoją ocenę skuteczności benzylopenicyliny prokainowej na zbiorze danych przedklinicznych (w szczególności danych farmakodynamicznych i farmakokinetycznych). Ocena przebiegała w czterech etapach:

1. Na pierwszym etapie przyjęto uproszczone podejście w celu wstępnego wyboru docelowych bakterii i wskazań. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskane w badaniach farmakokinetycznych wykorzystano jako wskaźnik zastępczy do oszacowania, czy osiągnięte stężenia penicyliny będą

⁴ Ross, L., Rentko, V.: Leptospirosis [w:] Kirk's Current Veterinary Therapy XIII - Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia 13. wydanie: 2000, s. 308-310.

⁵ Greene, C., Appel, M., Straubinger, R.: Lyme borreliosis [w:] Infectious diseases in the dog and cat (Greene C.). WB Saunders Company, Philadelphia 2. wydanie: 1990, s. 282-293.

⁶ Staempfli, H., Oliver, O.: Tetanus, Botulism and Blackleg [w:] Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. wydanie: 1999, s. 383-386.

⁷ Kunesh, J.: Swine Erysipelas [w:] Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. wydanie: 1999, s. 395-396.

prawdopodobnie wystarczająco wysokie, aby osiągnąć wartości minimalnego stężenia hamującego (tj. $C_{max} > MIC$). W związku z tym zaproponowano usunięcie ze wskazań docelowych bakterii, które nie osiągnęły wartości $C_{max} > MIC$. W przypadku gdy wyższe wartości MIC lub dwumodalne profile dystrybucji sugerowały nabytą oporność na określone bakterie, te docelowe patogeny zostały utrzymane we wskazaniach, ale zaproponowano włączenie powiązanego ostrzeżenia do punktu 3.4 (wzorzec QRD wer. 9)/4.4 (wzorzec QRD wer. 8.2) Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) i odpowiadającego mu punktu ulotki dołączonej do opakowania.

2. Następnie, w celu oceny dawkowania i odstępów między kolejnym leczeniem, przyjęto podejście oparte na wartości progowej stężenia w osoczu wynoszącej 0,06 µg/ml, która wskazuje na najbardziej wrażliwe docelowe patogeny, które musiały zostać objęte przez co najmniej 50% odstępu między dawkami (50% T > MIC). Podejście to zastosowano, aby określić minimalne dawki i maksymalne odstępy między kolejnym leczeniem, eliminujące te strategie leczenia, które prawdopodobnie zawiodą nawet w przypadku najbardziej wrażliwych bakterii.
3. Na trzecim etapie, w celu określenia czasu trwania leczenia, przyjęto podejście oparte głównie na ogólnych zasadach i sposobie działania benzylopenicyliny prokainowej. Wzięto również pod uwagę kilka dostępnych badań klinicznych, opublikowane piśmiennictwo naukowe oraz dostępne dane dotyczące leków stosowanych u ludzi. Zaproponowano ujednolicony minimalny i maksymalny czas trwania leczenia, aby zrównoważyć cel, jakim jest zapewnienie skutecznego leczenia w przypadku dużej liczby wskazań, oraz ryzyko rozwoju oporności, biorąc pod uwagę także zasady ostrożnego stosowania.
4. Wreszcie, na podstawie proponowanych zmian w wykazie wskazań, schemacie dawkowania i czasie trwania leczenia, rozważono odpowiedni okres karencji dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, potencjalny wpływ na bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt oraz ocenę ryzyka środowiskowego związanego z przedmiotowymi produktami. Uwzględniono również potencjalny wpływ na ryzyko rozwoju oporności.

Wskazania

Najważniejszymi źródłami informacji wykorzystanymi do oceny skuteczności benzylopenicyliny prokainowej w odniesieniu do zatwierdzonych wskazań do stosowania produktu w ramach niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia były dane przedkliniczne, takie jak dane dotyczące MIC *in vitro* i stężenia penicyliny w osoczu po wstrzyknięciu benzylopenicyliny prokainowej, dostarczone przez różnych posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Przedstawione dane dotyczące MIC dla kilku docelowych patogenów wskazywały niską wrażliwość lub potencjalną (mikrobiologiczną) odporność na benzylopenicylinę. Znajduje to odzwierciedlenie w podwyższonych wartościach MIC lub dwumodalnych profilach dystrybucji sugerujących nabytą oporność, co może skutkować brakiem skuteczności klinicznej podczas leczenia benzylopenicyliną. Dotyczy to *Fusobacterium necrophorum* wywołującego zapalenie macicy, *Mannheimia haemolytica* (z wyjątkiem izolatów pochodzenia fińskiego), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* u bydła; *Staphylococcus* spp. wywołującego MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u świń; *Staphylococcus aureus*, gronkowców koagulazo-ujemnych, a także *Enterococcus* spp. u psów oraz *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u kotów. Kolejne docelowe patogeny o podwyższonych wartościach MIC zidentyfikowano na podstawie opisów przypadków, w związku z czym podejrzewa się odporne subpopulacje w odniesieniu do *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u bydła. Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił utrzymanie we wskazaniach docelowych patogenów o podwyższonych wartościach MIC lub dwumodalnych profilach dystrybucji sugerujących nabytą oporność, jednak zaproponowano wprowadzenie ostrzeżenia doradczego w punkcie 3.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.4 (wzorzec QRD wer. 8.2).

Rząd *Enterobacterales*, w szczególności *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, większość *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. i *Pseudomonas* spp., w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*, jak również *Staphylococcus* spp. wytwarzające beta-laktamazy są z natury odporne na benzylopenicylinę. Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił zatem usunięcie tych patogenów ze wszystkich wskazań, a odpowiednie informacje zostały zawarte w punkcie dotyczącym farmakodynamiki [punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (wzorzec QRD wer. 9.0)/5.1 (wzorzec QRD wer. 8.2)].

W przypadku *B. bronchiseptica*, grupy *Staphylococcus intermedius*, w szczególności *S. intermedius* i *S. pseudintermedius* odnotowano monomodalne profile dystrybucji z bardzo wysokimi wartościami MIC. Jako że sugeruje to oporność całej populacji, jest wysoce prawdopodobne, że te docelowe patogeny nie mogą być skutecznie leczone benzylopenicyliną, stąd Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił usunięcie ich również ze wskazań.

Ze względu na słabą zdolność penicyliny do wnikania do przestrzeni wewnątrzkomórkowej nie oczekuje się, że będzie ona obecna w komórkach ssaków w odpowiednich stężeniach, aby móc leczyć zakażenia wywołane przez *Rickettsia* spp., które są bezwzględnie wewnątrzkomórkowymi bakteriami Gram-ujemnymi. W związku z tym Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił usunięcie ze wskazań również *Rickettsia* spp.

W odniesieniu do nieobojętnych bakterii wewnątrzkomórkowych, jak również zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił umieszczenie ostrzeżenia w punkcie 3.4/4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego: „Po wchłonięciu benzylopenicylina słabo przenika przez błony biologiczne (np. barierę krew-mózg), ponieważ jest zjonizowana i słabo rozpuszczalna w lipidach. Stosowanie tego produktu w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zakażeń OUN wywołanych np. przez *Streptococcus suis* lub *Listeria monocytogenes* może być nieskuteczne. Ponadto benzylopenicylina słabo przenika do komórek ssaków, a zatem produkt ten może mieć niewielki wpływ na leczenie patogenów wewnątrzkomórkowych, np. *Listeria monocytogenes*”.

Wreszcie Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił zmianę wszystkich wskazań zgodnie z obecną nomenklaturą bakterii, a także usunięcie wskazań „zołza” i „zatrzymanie błon płodowych” ze wszystkich gatunków docelowych z wyjątkiem koni, ponieważ występują one tylko u koni. Ponadto sformułowanie „zatrzymanie błon płodowych” u koni należy zastąpić sformułowaniem „zapobieganie ostremu septycznemu zapaleniu macicy wywołanemu przez zatrzymane błon płodowych” w celu odzwierciedlenia obecnej terminologii.

Dawkowanie i odstępy między kolejnym leczeniem

Dostępne są różne zatwierdzone dawki bądź zakresy dawek benzylopenicyliny prokainowej u różnych docelowych gatunków zwierząt. Dawka waha się od co najmniej około 5 mg/kg masy ciała u bydła i koni, 6 mg/kg masy ciała u świń, 7 mg/kg masy ciała u owiec, psów i kotów oraz 10 mg/kg masy ciała u kóz, do maksymalnie około 60 mg/kg masy ciała u wszystkich docelowych gatunków zwierząt.

Podczas gdy większość produktów objętych tą procedurą można stosować co 24 godziny, istnieją cztery weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone do użycia w odstępach 24 lub 48 godzin między kolejnym leczeniem. Produkty te są dalej określane jako „krótco działające”. Ponadto dostępnych jest kilka długo działających produktów zawierających benzylopenicylinę prokainową dopuszczonych do stosowania u bydła i świń, które wymagają powtórnego podania po 72 godzinach, jeśli zwierzęta nie zostaną wyleczone w tym czasie. Te weterynaryjne produkty lecznicze zostały uwzględnione w ocenie i tam, gdzie było to możliwe, wyciągnięto wnioski dotyczące dawkowania. Jeśli jednak wyraźnie nie wskazano inaczej, obliczenia i wyjaśnienia odnoszą się do tych produktów, które nie mają długotrwałego działania.

Ogólnie rzecz biorąc, dane kliniczne dotyczące skuteczności były ograniczone i żaden z posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie dostarczył żadnych zastrzeżonych danych badawczych dotyczących uzasadnienia dawki. Niemniej jednak kilku posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu krytycznie omówiło zatwierdzone schematy dawkowania w swoich odpowiedziach, a kilka dostarczyło modele PK/PD dla docelowych gatunków zwierząt, dla których dostępne były wystarczające dane, tj. bydła i świń.

W przypadku benzylopenicyliny jako antybiotyku zależnego od czasu $T > MIC$ jest parametrem PK/PD najlepiej korelującym ze skutecznością kliniczną. W zależności od bakterii docelowej i zgodnie z opublikowaną literaturą (Toutain i in., 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak i in., 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal i in., 2021¹¹) poziomy w osoczu powinny przekraczać wartość MIC przy 50-70% odstępu między dawkami.

Należy jednak zauważyć, że zastosowanie $T > MIC$ dla 50-70% odstępu między dawkami jako jedynego kryterium nie jest właściwe do zapewnienia skuteczności dla obecnych dawek i odstęgów w odniesieniu do zatwierdzonych wskazań i docelowych patogenów. Z jednej strony występują niedociągnięcia w samej metodologii (np. brak docelowych stężeń w tkankach, efekt podziału) oraz w kwestiach związanych z jakością dostępnych danych (np. przestarzałe metody analityczne, brakujące współczynniki przekształcenia). Z drugiej strony brakuje niektórych niezbędnych punktów danych dotyczących kilku dawek i docelowych gatunków zwierząt. Ponadto brakuje wartości MIC dla kilku docelowych patogenów znajdujących się w wykazie wskazań.

Z podobnych powodów niemożliwe było również dostosowanie podejścia do modelowania przedstawionego przez jednego z posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podsumowując, ponieważ określenie zakresu dawek nie było możliwe, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych był w stanie określić jedynie minimalne dawki i maksymalne odstępy między kolejnym leczeniem, które wyeliminowałyby strategie leczenia mogące prawdopodobnie nie powieść się nawet w przypadku najbardziej wrażliwych bakterii, tak aby zmniejszyć niepowodzenie leczenia ze względu na niewystarczające dawki. W związku z tym w zastosowanym podejściu wykorzystano wartość progową stężenia w osoczu wynoszącą 0,06 µg/ml, wskazującą na najbardziej wrażliwe docelowe patogeny. Wartość ta została zaproponowana przez różnych posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i potwierdzona w odniesieniu do danych i literatury, a także uznana za akceptowalną przez Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych. Powinna ona obejmować co najmniej 50% odstępu między dawkami (50% $T > MIC$). Choć minimalne dawki i maksymalne odstępy między kolejnym leczeniem zostały określone na podstawie analizy PK/PD, do celów niniejszej oceny zostały one zweryfikowane ze wszystkimi dostępnymi danymi klinicznymi, aby potwierdzić, że nie wykazano skuteczności w przypadku dawki niższej niż proponowana dawka minimalna u któregośkolwiek z gatunków docelowych lub w przypadku odstępu między kolejnym leczeniem dłuższego niż proponowany.

Na podstawie przytoczonych powyżej danych dotyczących PK dla różnych dawek i odstęgów między kolejnym leczeniem Komitet zalecił następujące minimalne dawki i maksymalne odstępy między kolejnym leczeniem dla krótko działających produktów zawierających benzylopenicylinę prokainową u różnych docelowych gatunków zwierząt.

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*, październik 2002;73(2), s. 105-114.

⁹ Turnidge J.D., The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis.*, lipiec 1998, 27(1), s. 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.*, wrzesień 2016, 38(9), s. 1930-1947.

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

Docelowe gatunki zwierząt	Minimalna dawka	Maksymalny odstęp między dawkami
Bydło, owce, kozy, świnie	10 mg/kg	24 h
Konie	12 mg/kg	24 h
	20 mg/kg	48 h
Psy, koty	20 mg/kg	24 h

Komitety zalecił również, aby w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania w 24- i 48-godzinny odstęp między kolejnym leczeniem możliwość wydłużenia odstępu między kolejnymi leczeniami do 48 godzin została usunięta w odniesieniu do gatunków docelowych innych niż konie. Przedstawione dane dotyczące PK/PD, jak również dane kliniczne sugerują, że odstęp między kolejnym leczeniem wynoszący 24 godziny, jak również 48 godzin, powinien być skuteczny przy leczeniu koni, pod warunkiem, że co 48 godzin zwierzętom podaje się minimalną dawkę wynoszącą 20 mg/kg masy ciała.

Dodatkowo w odniesieniu do preparatów długo działających, na podstawie dostępnych badań skuteczności i badania PK, nie ma dowodów prowadzących do założenia, że 72-godzinny odstęp między dawkami w połączeniu z dawką wynoszącą 20 mg/kg masy ciała byłby niewystarczający u bydła i świń. W związku z tym ich schematy dawkowania pozostają niezmiennione.

Czas trwania leczenia

Dozwolony czas trwania leczenia produktami zawierającymi benzylopenicylinę prokainową, których dotyczy niniejsza procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia, wynosił od 1 dnia do nieokreślonego górnego limitu. Ponadto w kilku ChPL podany czas trwania leczenia wydawał się niejednoznaczny, a w przypadku niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych nie został on wyraźnie określony.

Nie przedstawiono żadnych przedklinicznych ani bardzo ograniczonych danych klinicznych uzasadniających czas trwania leczenia benzylopenicyliną prokainową.

Zakłada się, że niezbędny czas trwania leczenia choroby określoną substancją czynną nie różni się znacząco między produktami podawanymi tą samą drogą. W związku z tym, ponieważ wskazania produktów, których dotyczy niniejsza procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia, są często podobne, uważa się za rozsądne ujednolicenie czasu trwania leczenia w odniesieniu do wszystkich produktów. Biorąc pod uwagę długą listę chorób i docelowych patogenów, dla których benzylopenicylina prokainowa jest dopuszczona do obrotu, ale także biorąc pod uwagę szerokie i bardzo niespecyficzne wskazania, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych uznał za konieczne określenie czasu trwania leczenia. Przedział czasowy pozwala prowadzącemu lekarzowi weterynarii na dostosowanie czasu trwania leczenia do potrzeb klinicznych i indywidualnego powrotu do zdrowia w konkretnym przypadku. Ponadto lek zapewnia odpowiednie leczenie szerokiego spektrum patogenów, dla których benzylopenicylina prokainowa została dopuszczona, w tym wysoce wrażliwych patogenów i łagodnych zakażeń, które mogą wymagać krótszego czasu trwania leczenia, a także mniej wrażliwych i cięższych lub przewlekłych zakażeń, które mogą wymagać dłuższego leczenia.

Przy ustalaniu odpowiednich dolnych i górnych granic przedziału czasu trwania leczenia, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych wziął pod uwagę następujące zasady ogólne. Mając na względzie, że benzylopenicylina jest antybiotykiem działającym w sposób zależny od czasu [tj. aktywność przeciwbakteryjna koreluje z czasem, w którym „wolne” (niezwiązane) stężenie antybiotyku utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($f T > MIC$) patogenu], o powolnym sposobie działania, niewystarczający czas trwania leczenia może spowodować jego niepowodzenie. To z kolei może zwiększyć ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, po pierwsze ze względu

na presję selekcyjną na ocalałe populacje bakterii, które były wystawione na działanie penicyliny, a po drugie ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo ponownego leczenia środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Natomiast niepotrzebnie wydłużony czas leczenia może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, powodować większe przedostawanie się środków przeciwdrobnoustrojowych do środowiska i zwiększać ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Ponadto, aby zapewnić bezpieczeństwo konsumentów, konieczne jest ustalenie górnego limitu czasu trwania leczenia.

Na podstawie rozważań dotyczących sposobu działania benzylopenicyliny prokainowej i dostępnych danych, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zaproponował dolną granicę wynoszącą 3 dni, ponieważ nie ma dowodów klinicznych na to, że krótsze leczenie benzylopenicyliną jest skuteczne w odniesieniu do jakiegokolwiek wskazania. Co więcej, co najmniej 3-dniowe leczenie jest zgodne z 72-godzinnym okresem sugerowanym przez niektórych posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Oprócz tego dolnego limitu wynoszącego 3 dni Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych uznał, że ograniczenie maksymalnego czasu trwania leczenia do 7 dni stanowi najlepszą równowagę między potrzebą leczenia łagodnych, ostrych zakażeń i bardziej umiarkowanych lub ciężkich zakażeń do pełnego ustąpienia objawów a uwzględnieniem zmniejszonej skuteczności w przypadku zakażeń przewlekłych.

Należy podkreślić, że chociaż zaproponowano górną granicę 7 dni, do uznania (ocena kliniczna) prowadzącego lekarza weterynarii należy wcześniejsze zakończenie leczenia (np. po 3 lub 5 dniach), jeśli pozwala na to stan kliniczny zwierzęcia. Aby rozwiać obawy, że produkty są stosowane bezkrytycznie przez 7 dni w terenie, należy udzielić informacji prowadzącemu lekarzowi weterynarii na temat odpowiedniego czasu trwania leczenia. W związku z tym Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił dodanie zalecenia w punkcie 3.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.9 (wzorzec QRD wer. 8.2).

W odniesieniu do kilku długo działających produktów zawierających benzylopenicylinę prokainową, których dotyczy niniejsza procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zaproponował czas trwania leczenia wynoszący od 1 do 2 aplikacji z 72-godzinnym odstępem między kolejnym leczeniem. Taki czas trwania leczenia odpowiada przedziałowi od 3 do 7 dni proponowanemu w przypadku krótko działających produktów zawierających benzylopenicylinę prokainową, ponieważ preparaty długo działające utrzymują wystarczające stężenie w osoczu średnio przez około 72 godziny.

Wpływ na okresy karencji

Czas trwania leczenia może mieć wpływ na okres karencji. Dlatego w przypadku produktów, dla których zalecany jest dłuższy maksymalny czas trwania leczenia, uznano za konieczne dokonanie przeglądu możliwych konsekwencji w odniesieniu do okresu karencji. W przypadku produktów, dla których dostosowanie czasu trwania leczenia nie było konieczne, nie uznano za niezbędne przeprowadzenia przeglądu okresów karencji, które pozostają zatwierdzone.

Dostępne badania poświęcone zanikaniu pozostałości są niejednorodne pod względem ich ogólnej jakości, zastosowanych dawek (6-30 mg benzylopenicyliny prokainowej/kg masy ciała), czasu trwania leczenia (1-5 kolejnych dni w odstępach 24-godzinnych i dwa razy w odstępie 72-godzinnym w przypadku produktu długo działającego), projektów badań i zastosowanych metod badań analitycznych. Ponadto wnioski dotyczące ustalenia okresów karencji, sformułowane na podstawie tych danych, różnią się dla identycznych produktów, które są dopuszczone do obrotu w różnych państwach członkowskich, np. z powodu dodania różnych okresów bezpieczeństwa. Podczas gdy obecnie dopuszczone okresy karencji ustalono na podstawie danych, które mogą nie spełniać obecnych oczekiwań regulacyjnych, takie okresy karencji nie są kwestionowane, ponieważ w ciągu wielu lat

obecności tych produktów na rynku nie zidentyfikowano żadnego wskazania dotyczącego ryzyka dla konsumenta.

W przypadku produktów, których dawka została skorygowana, wobec braku standardowego pakietu danych w celu ustanowienia bezpiecznych okresów karencji dla poszczególnych produktów podlegających niniejszej procedurze przekazania sprawy do wyjaśnienia Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych musiał rozważyć inne podejścia dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ekstrapolację okresów karencji dla różnych produktów można rozważyć tylko wtedy, gdy różnice w składzie, ale także rozmiary cząstek i potencjalne różnice w krystalizacji, zostaną porównane i dokładnie rozważone, co nie było możliwe w przypadku niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia.

Rozważono modele PK/PD i modele farmakokinetyczne oparte na fizjologii (PBPK), jednak Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych nie uznał dostępnych podejść modelowania za odpowiednie do ustalenia nowych okresów karencji dla niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia.

Jako że żadne z opisanych powyżej podejść nie zostało uznane za właściwe do ustalenia zaktualizowanych okresów karencji, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych oparł swoją decyzję na zasadach farmakokinetycznych i wiedzy na temat właściwości benzylopenicyliny prokainowej, popartych wszystkimi dostępnymi danymi.

Podsumowując, dostępne dowody nie wskazują na ogólnoustrojowe nagromadzenie benzylopenicyliny prokainowej po wielokrotnych wstrzyknięciach. Niemniej jednak, ze względu na ograniczenia danych i wynikającą z nich niepewność, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych uznał za rozsądne dodanie okresu bezpieczeństwa do obecnie zatwierdzonych okresów karencji w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów. W związku z tym do zatwierdzonych okresów karencji produktów, których maksymalny czas trwania leczenia zostanie wydłużony z 3 lub 5 dni do 7 dni, należy dodać okres bezpieczeństwa wynoszący 2 dni. W tym względzie należy wskazać, że zatwierdzone okresy karencji zostały uznane za bezpieczne w odniesieniu do ich dozwolonego dawkowania – potwierdza to również fakt, że do państw członkowskich nie dotarły żadne sygnały o poważnych naruszeniach dotyczących obecności pozostałości penicyliny w środkach spożywczych w następstwie stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową zgodnie z zezwoleniem. W związku z tym okres bezpieczeństwa stanowi dodatkowy środek ostrożności.

W odniesieniu do mleka Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych stwierdził, że dostępne dane z okresu leczenia trwającego do 5 dni wykazują, że stężenie penicyliny w mleku w stanie ustalonym występuje po drugim dniu. W związku z tym nie należy oczekiwać zwiększonego stężenia pozostałości penicyliny w mleku przy czasie trwania leczenia do 7 dni przy zastosowaniu tej samej dawki, a także nie ma potrzeby wprowadzania zmian w okresach karencji dla mleka w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Wpływ na bezpieczeństwo środowiska

Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zaktualizował obliczenia przewidywanego stężenia w glebie, aby odzwierciedlić proponowany 7-dniowy okres leczenia bydła, świń i owiec (zgnilizna kopyt) przy użyciu wartości domyślnych i obliczeń zawartych w wytycznych Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych dotyczących oceny oddziaływania na środowisko weterynaryjnych produktów leczniczych, które to wytyczne uzupełniają wytyczne VICH nr 6 i 38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

W przypadku większości dopuszczonych dawek przewidywane stężenie środowiskowe w glebie (PECgleby) w odniesieniu do bydła, świń i zgnilizny kopyt u owiec przekracza wartość graniczną wynoszącą 100 µg/kg. Jest to stężenie, przy którym według wytycznych VICH istnieje potencjalne

ryzyko dla środowiska naturalnego i które powoduje przeprowadzenie eksperymentalnej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego etapu II. Jako że ocena etapu II nie jest dostępna, nie można wyciągnąć wniosków na temat ryzyka (lub jego braku) dla środowiska związanego ze stosowaniem benzylopenicyliny prokainowej u bydła, świń i w przypadku zgnilizny kopyt u owiec. Jednak niektóre produkty objęte zakresem niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia zostały już dopuszczone do obrotu z czasem trwania leczenia wynoszącym co najmniej 7 dni. W związku z tym wydłużenie czasu trwania leczenia w przypadku pozostałych produktów do 7 dni doprowadziłoby jedynie do takiego samego potencjalnego zagrożenia dla środowiska na poziomie terenowym, jakie występuje obecnie po zastosowaniu u bydła, świń lub owiec (tylko w przypadku zgnilizny kopyt) w wyniku używania produktów już dopuszczonych do obrotu z czasem trwania leczenia wynoszącym 7 dni.

Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zauważył, że istniejące produkty o czasie trwania leczenia wynoszącym 7 dni i więcej zostały dopuszczone do obrotu przed wdrożeniem wymogu oceny ryzyka dla środowiska naturalnego zgodnie z wytycznymi VICH i jest mało prawdopodobne, aby oceniono potencjalne ryzyko dla środowiska naturalnego po zastosowaniu tych produktów. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego związanego z produktami dopuszczonymi do obrotu nie wchodziła jednak w zakres niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia, a w przypadku istniejących produktów, które zostały już dopuszczone do obrotu z czasem trwania leczenia wynoszącym 7 dni, nie zidentyfikowano żadnych konkretnych dowodów na istnienie ryzyka dla środowiska naturalnego związanego z tymi produktami.

W przypadku koni, kóz i w większości wskazań dotyczących owiec dalsza ocena ryzyka również nie jest konieczna, niezależnie od czasu trwania leczenia, ze względu na założenie, że leczone są tylko pojedyncze sztuki zwierząt, a zatem narażenie środowiska jest ograniczone.

W przypadku kotów i psów ocena ryzyka dla środowiska naturalnego również nie jest uważana za konieczną.

Wpływ na bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawili porównywalnie duży zestaw danych dotyczących bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt i tolerancji miejscowej, w tym badania bezpieczeństwa zwierząt docelowych i połączone badania farmakokinetyki lub pozostałości oraz tolerancji miejscowej dla wszystkich docelowych gatunków zwierząt z wyjątkiem kóz.

Oprócz dostarczenia danych własnych większość posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odwołała się do opublikowanego piśmiennictwa i przedstawiła kompleksowe podsumowanie dotyczące potencjalnych obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania u docelowych gatunków zwierząt. Krótko mówiąc, pomimo braku badań poświęconych szkodliwemu wpływowi na rozrodczość, dobrze udokumentowano, że benzylopenicylina prokainowa nie jest ani embriotoksyczna, ani mutagenna, ani rakotwórcza. Ponadto, zgodnie z opublikowanym piśmiennictwem, poza miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia wszelkie inne działania niepożądane występują bardzo rzadko, a nieliczne znane skutki obejmują głównie zespół nadwrażliwości, w tym wszelkiego rodzaju reakcje alergiczne, takie jak niewydolność oddechowa, obrzęk lub pokrzywka.

Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie dostarczonych wyników badań Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych stwierdził, że ogólnoustrojowe działania niepożądane występują bardzo rzadko, a benzylopenicylina prokainowa charakteryzuje się szerokim marginesem bezpieczeństwa. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u różnych docelowych gatunków zwierząt, jednak w większości przypadków były łagodne i przemijające.

W odniesieniu do wpływu proponowanych zmian na bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt można wyciągnąć następujące wnioski.

Wszelkie proponowane zmiany i usunięcie wskazań lub docelowych patogenów nie miałyby wpływu na bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt.

Wprowadzenie minimalnej dawki wynoszącej 10, 12 lub 20 mg/kg masy ciała u różnych docelowych gatunków zwierząt nie stanowiłoby żadnego zagrożenia dla bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt.

Dostępne badania bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt obejmowały pojedyncze wstrzyknięcia w dawce do 40 mg/kg masy ciała i wielokrotne podawanie w dawce 30 mg/kg masy ciała u bydła, wielokrotne podawanie w dawce 30 mg/kg masy ciała przez 5 dni u owiec i w dawce 60 mg/kg masy ciała przez 5 dni u świń, psów i kotów i nie wykazały poważnych działań niepożądanych lub wykazały ich brak. W przypadku koni badania bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt obejmowały wielokrotne podawanie dawki do 60 mg/kg masy ciała przez 5 dni, przy czym w przypadku tej dawki odnotowano jedynie łagodne i przemijające działania niepożądane.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u docelowych gatunków zwierząt obejmowały odstępy między kolejnym leczeniem wynoszące 24 godziny w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych o krótkim czasie działania u wszystkich docelowych gatunków zwierząt oraz 72 godziny w przypadku preparatów zawierających benzylopenicylinę prokainową o długim czasie działania u bydła i świń.

Uznano, że wdrożenie okresu leczenia wynoszącego 3–7 dni nie stwarza żadnego zagrożenia dla bezpieczeństwa zwierząt docelowych. Z jednej strony jest bardzo mało prawdopodobne, aby podawanie weterynaryjnego produktu leczniczego przez 7 dni spowodowało poważne działania niepożądane, ponieważ w badaniach z podwójną dawką podawaną przez 5 dni nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Z drugiej strony niektóre weterynaryjne produkty lecznicze zawierające benzylopenicylinę prokainową przez wiele dziesięcioleci były dopuszczone do stosowania przy czasie trwania leczenia wynoszącym co najmniej 7 dni, a raporty nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie ujawniły nieproporcjonalnego ryzyka.

Ani czas trwania leczenia, ani dawka nie wydają się wpływać na bezpieczeństwo w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ reakcje miejscowe mogą wystąpić już po pierwszym wstrzyknięciu i nie są związane z podaną dawką. Wykazano to w dwóch badaniach u bydła z ograniczeniem objętości wstrzyknięcia na miejsce wstrzyknięcia do 20 ml, w których reakcje miejscowe wystąpiły u zwierząt leczonych dawką 20 mg/kg masy ciała, otrzymujących w większości 1 lub 2 wstrzyknięcia, jak również u zwierząt leczonych dawką 40 mg/kg masy ciała, otrzymujących w większości 3 lub 4 wstrzyknięcia.

Jednakże aby uwzględnić ogólnoustrojowe efekty toksyczne występujące u prosiąt, które to efekty są przejściowe, ale mogą być uważane za potencjalnie śmiertelne, szczególnie w przypadku wyższych dawek, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zalecił włączenie odpowiedniego ostrzeżenia do punktu 3.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.6 (wzorzec QRD wer. 8.2) i do odpowiedniego punktu ulotki dołączonej do opakowania.

Wpływ na ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe

Wprowadzenie do druku informacyjnego ostrzeżeń dotyczących wrażliwości patogenów docelowych i usunięcie opornych patogenów docelowych zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami będzie miało pozytywny wpływ na ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Zwrócenie w druku informacyjnym uwagi na konkretne patogeny o już niepewnej wrażliwości, w przypadku których stosowanie benzylopenicyliny prokainowej może skutkować brakiem skuteczności klinicznej, pomoże lekarzom weterynarii w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia zgodnie z zasadami ostrożnego stosowania.

Wprowadzenie niższego limitu dawki zgodnie z podejściem wyjaśnionym szczegółowo w rozdziale dotyczącym dawkowania i odstępów między kolejnym leczeniem przyczynia się do zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Wyeliminowanie dawek poniżej poszczególnych progów, dla których nie wykazano skuteczności, nawet w przypadku najbardziej wrażliwych patogenów docelowych u różnych docelowych gatunków, stanowiłoby znaczną poprawę pod względem ryzyka oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Ponadto usunięcie 48-godzinnych odstępów między leczeniem dla docelowych gatunków innych niż konie jest kolejnym ulepszeniem mającym na celu obniżenie ryzyka oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Dzięki zapewnieniu odpowiednich odstępów między dawkami osiągnięcie właściwych stężeń w tkankach powyżej minimalnego stężenia hamującego przez wystarczająco długi czas jest bardziej prawdopodobne.

Uważa się, że ryzyko rozwoju oporności zostało zmniejszone dzięki wdrożeniu czasu trwania leczenia wynoszącego 3-7 dni. Po pierwsze, ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe po nieudanym leczeniu spowodowanym niewystarczającym czasem trwania leczenia zostałoby zminimalizowane. Ponadto można by zapobiec przedłużonemu leczeniu trwającemu powyżej 7 dni, które zwiększa przedostawanie się środków przeciwdrobnoustrojowych do środowiska i np. ścieków, co sprzyja rozwojowi oporności. Co więcej, dłuższy czas trwania leczenia wymagany ze względu na zmniejszoną wrażliwość leczonych patogenów sprzyja rozwojowi oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, dlatego czas trwania leczenia powinien być zawsze ograniczony do niezbędnego minimum.

Stosunek korzyści do ryzyka

Bezpośrednie korzyści lecznicze

Benzylopenicylina jest antybiotykiem pierwszego rzutu o wąskim spektrum działania, należącym do kategorii D według AMEG. Wykazuje największą aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich i ograniczoną aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych. Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające benzylopenicylinę prokainową w zakresie objętym niniejszą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia są stosowane od dziesięcioleci u bydła, koni, owiec, kóz, świń, psów i kotów w celu skutecznego leczenia szerokiego zakresu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na benzylopenicylinę i wpływające na różne układy narządów.

Dodatkowe korzyści

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające benzylopenicylinę prokainową są dobrze tolerowane i powodują u docelowych gatunków zwierząt przeważnie jedynie łagodne reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia i nie wywołują poważnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych.

Oporność przeciwdrobnoustrojowa na benzylopenicylinę została dobrze opisana. Jednak kilka docelowych patogenów, w szczególności bakterie Gram-dodatnie, pozostaje wrażliwych na benzylopenicylinę.

Ocena ryzyka

Jakość i bezpieczeństwo użytkowników nie wchodziły w zakres niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia i dlatego nie zostały poddane szczegółowej ocenie.

W przypadku niektórych produktów objętych niniejszą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia zidentyfikowano ryzyko wskazujące na niewłaściwy schemat dawkowania, tj. zbyt niskie dawki, zbyt krótki, jak również zbyt długi czas trwania leczenia oraz zbyt długie odstępy między kolejnym leczeniem związane z ich wskazaniami.

Ryzyko niewłaściwego schematu dawkowania jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. W odniesieniu do tych ostatnich rozpoznano konkretne docelowe patogeny wykazujące odporność nabytą, niską wrażliwość, a nawet odporność wrodzoną.

Ponadto zidentyfikowano wskazania, które nie są zgodne z aktualną wiedzą naukową.

Poza ogólnoustrojowymi efektami toksycznymi u prosiąt nie stwierdzono innych zagrożeń w odniesieniu do zdrowia zwierząt docelowych.

Stwierdzono potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa konsumentów w odniesieniu do okresów karencji w przypadku tych produktów, dla których czas trwania leczenia wydłużono do 7 dni.

W przypadku produktów stosowanych u kotów, psów, koni, kóz i w większości wskazań dla owiec narażenie środowiska jest niskie, a zatem nie przewiduje się wystąpienia ryzyka dla środowiska. Ze względu na większe narażenie potencjalne ryzyko dla środowiska może teoretycznie występować w przypadku produktów stosowanych u bydła, świń i w zgniliźnie kopyt u owiec.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Ryzyko związane ze skutecznością i rozwojem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe zostanie zmniejszone poprzez dostosowanie minimalnego limitu dawki do 10 mg/kg masy ciała u bydła, owiec, kóz i świń; 12 mg/kg masy ciała u koni; 20 mg/kg masy ciała u psów i kotów, a także poprzez usunięcie 48-godzinnych odstępów między dawkami u wszystkich docelowych gatunków zwierząt, z wyjątkiem koni oraz w przypadku koni, jeśli dawki są niższe niż 20 mg/kg masy ciała. Ponadto ryzyko to zostanie ograniczone poprzez ujednolicenie czasu trwania leczenia do 3–7 dni dla wszystkich produktów.

Dalsze środki zarządzania ryzykiem obejmują usunięcie niektórych wskazań i kilku docelowych patogenów, a także włączenie ostrzeżeń do druku informacyjnego w celu wskazania oporności lub zmniejszonej wrażliwości u określonych docelowych patogenów.

Wskazania i docelowe patogeny, które nie są zgodne z aktualną wiedzą naukową lub aktualną nomenklaturą, należy odpowiednio przeredagować lub usunąć.

Ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania produktu u prosiąt zostanie ograniczone poprzez zamieszczenie ostrzeżenia w drukach informacyjnych.

Ryzyko dla konsumenta, po ujednoliceniu maksymalnego czasu trwania leczenia do 7 dni, będzie kontrolowane poprzez dodanie drugiego okresu karencji dla tkanek jadalnych. Pierwszy okres karencji oznacza już ustalony okres dla pierwotnie zatwierdzonego okresu leczenia, natomiast drugi ma zastosowanie do przedłużenia okresu leczenia z 3 lub 5 dni do 7 dni i charakteryzuje się dodatkowym okresem bezpieczeństwa wynoszącym 2 dni. Ponadto Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych postanowił, że okresy karencji dla mleka nie wymagają zmiany w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ze względu na to, że ryzyko dla środowiska nie zostało ocenione w ramach niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia, gdyż na rynku istnieją już produkty o czasie trwania leczenia wynoszącym co najmniej 7 dni bez udowodnionego ryzyka dla bezpieczeństwa, nie zostaną uwzględnione żadne dodatkowe środki ograniczające ryzyko w celu ochrony środowiska. Wszelkie środki ograniczające ryzyko stosowane w istniejących produktach nadal będą używane.

Ocena ogólnego stosunku korzyści do ryzyka

Produkty zawierające benzylopenicylinę prokainową do wstrzykiwań są uważane za skuteczne produkty lecznicze przeciwko różnym zespołom chorobowym wywoływanym przez wrażliwe bakterie u gatunków docelowych: bydła, owiec, kóz, koni, świń, psów i kotów. Benzylopenicylina jest antybiotykiem z

kategorii D według AMEG, który powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu, gdy tylko jest to możliwe.

Podobnie jak w przypadku każdego innego antybiotyku, benzylopenicylinę należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to konieczne z medycznego punktu widzenia. Ponadto, zgodnie z zaleceniami AMEG, należy unikać niepotrzebnego stosowania, zbyt długich okresów leczenia i podawania zbyt małych dawek leku.

Ocena dawkowania, odstępu między dawkami i czasu trwania leczenia wykazała w przypadku niektórych produktów objętych niniejszą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia zbyt niskie dawki, zbyt krótki i zbyt długi czas trwania leczenia oraz zbyt długie odstępy między kolejnym leczeniem. W związku z tym należy dostosować schemat dawkowania tych produktów, aby zapewnić skuteczne stosowanie w proponowanych wskazaniach, minimalizując jednocześnie ryzyko rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Ponadto wskazania dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych wymagają przeglądu, w szczególności w odniesieniu do obecnej sytuacji dotyczącej wrażliwości docelowych patogenów.

Czas trwania leczenia został dodatkowo oceniony pod kątem zagrożeń dla docelowych gatunków zwierząt, środowiska i bezpieczeństwa konsumentów związanych z okresami karencji. Stosunek korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny pod względem docelowych gatunków zwierząt i środowiska. W odniesieniu do okresów karencji uznano, że proponowane dodatkowe okresy karencji dla tkanek jadalnych, jak również utrzymanie obecnie dozwolonych okresów karencji dla mleka, zapewnią bezpieczeństwo konsumentów.

Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Po przeanalizowaniu podstaw procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia oraz danych dostarczonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych stwierdził, że w przypadku przedmiotowych produktów ogólny stosunek korzyści do ryzyka pozostaje dodatni, z zastrzeżeniem zalecanych zmian określonych w drukach informacyjnych (zob. Aneks III).

Uzasadnienie zmiany druku informacyjnego (charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dołączonej do opakowania)

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych rozpatrzył procedurę przekazania sprawy do wyjaśnienia na podstawie art. 82 rozporządzenia (UE) 2019/6 w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną w postaci zawieszin do wstrzykiwań domięśniowych i podskórnych.
- Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych przeprowadził przegląd dostępnych danych na poparcie wskazań, dawkowania (w tym odstępu między kolejnym leczeniem), czasu trwania leczenia, zubożenia pozostałości, ryzyka dla środowiska, docelowych gatunków zwierząt i ryzyka oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe dla zdrowia publicznego.
- Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zauważył, że weterynaryjne produkty lecznicze zawierające benzylopenicylinę prokainową są dopuszczone do obrotu od dziesięcioleci, zgodnie z poprzednimi ramami regulacyjnymi i naukowymi.
- Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych uznał, że benzylopenicylina prokainowa jest środkiem przeciwdrobnoustrojowym o wąskim spektrum działania i szerokim marginesie bezpieczeństwa, który jest nadal ogólnie skuteczny w zwalczaniu wielu powszechnych chorób u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność. Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów

Lecznicych uznał, że ważne jest zapewnienie praktykującym lekarzom weterynarii niezbędnych narzędzi do prawidłowego stosowania benzylopenicyliny prokainowej jako środka przeciwdrobnoustrojowego pierwszego rzutu, zgodnie z zaleceniami AMEG, wytycznymi i polityką krajową.

- W świetle powyższych rozważań i w oparciu o dostępne dane Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych stwierdził, że wskazania i schematy dawkowania (wielkość dawki i czas trwania leczenia) omawianych weterynaryjnych produktów leczniczych wymagają przeglądu.
- W przypadku produktów, których schemat dawkowania został zmieniony, Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych stwierdził, że okresy karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od leczonych zwierząt również powinny zostać zmienione poprzez dodanie okresu bezpieczeństwa wynoszącego 2 dni w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów. Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych uznał, że okresy karencji dla mleka dają już wystarczającą gwarancję bezpieczeństwa konsumentów i nie wymagają zmiany.
- Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych uznał za korzystne włączenie do druków informacyjnych dodatkowych informacji dotyczących sposobu działania benzylopenicyliny prokainowej i aktualnej wrażliwości docelowych patogenów w celu wsparcia skutecznego stosowania przedmiotowych produktów w określonych wskazaniach.

Opinia Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych

W konsekwencji Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych uznał, że stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną, występujących w postaci zawiesin do wstrzykiwań do podawania domięśniowego i podskórnego, pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia zmian do druków informacyjnych, jak opisano w Aneksie III.

W związku z tym Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Lecznicych zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających benzylopenicylinę prokainową jako pojedynczą substancję czynną w postaci zawiesiny do wstrzykiwań.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych

Uwaga:

te zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są wynikiem procedury arbitrażowej.

Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych

Obowiązujące druki informacyjne należy zmienić (w razie potrzeby poprzez wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu), aby odzwierciedlić uzgodnione sformułowania przedstawione poniżej, wyłącznie dla domięśniowej i podskórnej drogi podania.

A. Charakterystyka Weterynaryjnego Produktu Leczniczego

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt (wzorzec QRD wer. 9.0)/**4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt** (wzorzec QRD wer. 8.2)

W stosownych przypadkach usunąć następujące drobnoustroje chorobotwórcze:

Wszystkie gatunki należące do rzędu *Enterobacterales*, w szczególności *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Gatunki należące do grupy *Staphylococcus intermedius*, w szczególności *S. intermedius* i *S. pseudintermedius*.

Wytwarzające beta-laktamazę *Staphylococcus* spp.

W stosownych przypadkach usunąć:

- Każde wskazanie do stosowania w leczeniu salmonellozy.
- „Zoły” u wszystkich docelowych gatunków zwierząt z wyjątkiem koni.
- „Zatrzymanie błon płodowych” u wszystkich docelowych gatunków zwierząt z wyjątkiem koni.

W stosownych przypadkach zastąpić:

- „*Staphylococcus aureus* (oporny na penicylinę G)” na „*Staphylococcus aureus*”.
- „Zatrzymanie błon płodowych” na „Zapobieganie ostremu septycznemu zapaleniu macicy wywołanemu przez zatrzymane błony płodowe” u koni.

W stosownych przypadkach zmienić następującą nomenklaturę:

„*Glaesserella parasuis*” zamiast „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” zamiast „*Pasteurella haemolytica*”;

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

„*Corynebacterium pyogenes*”.

3.4 Specjalne ostrzeżenia (wzorzec QRD wer. 9.0)/**4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Dodać następujące zalecenia do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych:

Po wchłonięciu benzylopenicylina słabo przenika przez błony biologiczne (np. barierę krew-mózg), ponieważ jest zjonizowana i słabo rozpuszczalna w lipidach. Stosowanie tego produktu w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zakażeń OUN wywołanych np. przez *Streptococcus suis* lub *Listeria monocytogenes* może być nieskuteczne. Ponadto benzylopenicylina słabo przenika do komórek ssaków, a zatem produkt ten może mieć niewielki wpływ na leczenie drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, np. *Listeria monocytogenes*.

W stosownych przypadkach dodać następujące sformułowanie, biorąc pod uwagę docelowe drobnoustroje dopuszczone u gatunków docelowych w ramach poszczególnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Podwyższone wartości MIC lub dwumodalne profile dystrybucji sugerujące nabytą oporność zostały zgłoszone dla następujących bakterii:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. wywołująca MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u świń;
- *Fusobacterium necrophorum* wywołujące zapalenie macicy i *Mannheimia haemolytica* (tylko w niektórych państwach członkowskich), jak również *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u bydła;
- *S. aureus*, koagulazo-ujemne *Staphylococci* i *Enterococcus* spp. u psów;
- *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u kotów.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego może skutkować brakiem skuteczności klinicznej w leczeniu zakażeń wywołanych przez te bakterie.

3.6 Zdarzenia niepożądane (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.6 Działania niepożądane (częstość i stopień nasilenia) (wzorzec QRD wer. 8.2)

Dodać następujące sformułowanie do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania u prosiąt:

U prosiąt zaobserwowano ogólnoustrojowe działania toksyczne, które mają charakter przejściowy, ale mogą być potencjalnie śmiertelne, zwłaszcza przy wyższych dawkach.

3.9 Droga podania i dawkowanie (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Zastąpić we wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych obecne zalecenie dotyczące czasu trwania leczenia następującym stwierdzeniem:

Czas trwania leczenia wynosi od 3 do 7 dni.

Dodać następujące zalecenia do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych:

Odpowiedni czas trwania leczenia należy dobrać na podstawie potrzeb klinicznych i indywidualnej poprawy stanu leczonego zwierzęcia. Należy wziąć pod uwagę stopień penetracji leku do tkanki docelowej i charakterystykę docelowego drobnoustroju.

W stosownych przypadkach usunąć wszelkie odniesienia do 48-godzinnego odstępu między kolejnym leczeniem:

- u docelowych gatunków zwierząt innych niż konie;
- u koni, jeżeli dawka jest niższa niż 20 mg/kg masy ciała.

W przypadku dopuszczenia niższych dawek zastąpić dolną granicę dawkowania następującymi wartościami:

- 10 mg/kg masy ciała u bydła, owiec, kóz i świń;
- 12 mg/kg masy ciała u koni;
- 20 mg/kg masy ciała u psów i kotów.

Należy zachować określone zalecenia dotyczące dawkowania, wyższe niż wymienione powyżej, oraz zakresy dawek.

3.12 Okresy karencji (wzorzec QRD wer. 9.0)/4.11 Okres(-y) karencji (wzorzec QRD wer. 8.2)

Okresy karencji dla tkanek jadalnych powinny zostać zmienione w następujący sposób:

[Gatunki]

Tkanki jadalne: x dni^[1] dla czasu trwania leczenia <3 dni> <3–5 dni>^[2]
y dni^[3] dla czasu trwania leczenia <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach

^[2] pierwotnie zatwierdzony czas trwania leczenia

^[3] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach + okres bezpieczeństwa wynoszący 2 dni

^[4] wydłużony czas trwania leczenia z 3 lub 5 dni do 7 dni

[tekst]: informacje do uzupełnienia

<tekst>: Opcje, które należy wybrać w stosownych przypadkach

4.2 Dane farmakodynamiczne (wzorzec QRD wer. 9.0)/5.1 Właściwości farmakodynamiczne (wzorzec QRD wer. 8.2)

Dodać następujące sformułowanie do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych:

Enterobacterales, Bacteroides fragilis, większość Campylobacter spp., Nocardia spp. i Pseudomonas spp., a także wytwarzające beta-laktamazę Staphylococcus spp. są oporne.

W stosownych przypadkach usunąć:

Wszelkie docelowe drobnoustroje obecne w tym punkcie, ale niewymienione w punkcie dotyczącym wskazań.

W stosownych przypadkach usunąć następujące czynniki chorobotwórcze:

Wszystkie gatunki należące do rzędu *Enterobacterales*, w szczególności *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Gatunki należące do grupy *Staphylococcus intermedius*, w szczególności *S. intermedius* i *S. pseudintermedius*.

Wytwarzające beta-laktamazę *Staphylococcus* spp.

W stosownych przypadkach zastąpić:

„*Staphylococcus aureus* (oporny na penicylinę G)” na „*Staphylococcus aureus*”.

W stosownych przypadkach zmienić następującą nomenklaturę:

„*Glaesserella parasuis*” zamiast „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” zamiast „*Pasteurella haemolytica*”;

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

„*Corynebacterium pyogenes*”.

B. Oznakowanie opakowań

Opakowanie zewnętrzne

7. OKRESY KARENCJI (wzorzec QRD wer. 9.0)/8. OKRES(-Y) KARENCJI (wzorzec QRD wer. 8.2)

Okresy karencji dla tkanek jadalnych powinny zostać zmienione w następujący sposób:

[Gatunki]

Tkanki jadalne: x dni^[1] dla czasu trwania leczenia <3 dni> <3–5 dni>^[2]

y dni^[3] dla czasu trwania leczenia <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach

^[2] pierwotnie zatwierdzony czas trwania leczenia

^[3] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach + okres bezpieczeństwa wynoszący 2 dni

^[4] wydłużony czas trwania leczenia z 3 lub 5 dni do 7 dni

[tekst]: informacje do uzupełnienia

<tekst>: Opcje, które należy wybrać w stosownych przypadkach

Opakowanie bezpośrednie

5. OKRESY KARENCJI (wzorzec QRD wer. 9.0)/5. OKRES(-Y) KARENCJI (wzorzec QRD wer. v8.2)

Okresy karencji dla tkanek jadalnych powinny zostać zmienione w następujący sposób:

[Gatunki]

Tkanki jadalne: x dni^[1] dla czasu trwania leczenia <3 dni> <3–5 dni>^[2]

y dni^[3] dla czasu trwania leczenia <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach

^[2] pierwotnie zatwierdzony czas trwania leczenia

^[3] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach + okres bezpieczeństwa wynoszący 2 dni

^[4] wydłużony czas trwania leczenia z 3 lub 5 dni do 7 dni

[tekst]: informacje do uzupełnienia

<tekst>: Opcje, które należy wybrać w stosownych przypadkach

C. Ulotka dołączona do opakowania

4. Wskazania lecznicze (wzorzec QRD wer. 9.0)/4. WSKAZANIA LECZNICZE (wzorzec QRD wer. 8.2)

W stosownych przypadkach usunąć następujące drobnoustroje chorobotwórcze:

Wszystkie gatunki należące do rzędu *Enterobacterales*, w szczególności *Salmonella* spp., *Escherichia coli* i *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., w szczególności *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Gatunki należące do grupy *Staphylococcus intermedius*, w szczególności *S. intermedius* i *S. pseudintermedius*.

Wytwarzające beta-laktamazę *Staphylococcus* spp.

W stosownych przypadkach usunąć:

- Każde wskazanie do stosowania w leczeniu salmonellozy.
- „Zoły” u wszystkich docelowych gatunków zwierząt z wyjątkiem koni.
- „Zatrzymanie błon płodowych” u wszystkich docelowych gatunków zwierząt z wyjątkiem koni.

W stosownych przypadkach zastąpić:

- „*Staphylococcus aureus* (oporny na penicylinę G)” na „*Staphylococcus aureus*”.
- „Zatrzymanie błon płodowych” na „Zapobieganie ostremu septycznemu zapaleniu macicy wywołanemu przez zatrzymane błony płodowe” u koni.

W stosownych przypadkach zmienić następującą nomenklaturę:

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

6. Specjalne ostrzeżenia (wzorzec QRD wer. 9.0)/**12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Specjalne ostrzeżenia: (wzorzec QRD wer. 9.0)/Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt: (wzorzec QRD wer. 8.2)

Dodać następujące zalecenia do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych:

Po wchłonięciu benzylopenicylina słabo przenika przez błony biologiczne (np. barierę krew-mózg), ponieważ jest zjonizowana i słabo rozpuszczalna w lipidach. Stosowanie tego produktu w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zakażeń OUN wywołanych np. przez *Streptococcus suis* lub *Listeria monocytogenes* może być nieskuteczne. Ponadto benzylopenicylina słabo przenika do komórek ssaków, zatem produkt ten może mieć niewielki wpływ na leczenie drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, np. *Listeria monocytogenes*.

W stosownych przypadkach dodać następujące sformułowanie, biorąc pod uwagę drobnoustroje docelowe dopuszczone u gatunków docelowych w ramach poszczególnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Podwyższone wartości MIC lub dwumodalne profile dystrybucji sugerujące nabytą oporność zostały zgłoszone dla następujących bakterii:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. wywołująca MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. i *S. suis* u świń;
- *Fusobacterium necrophorum* wywołujące zapalenie macicy i *Mannheimia haemolytica* (tylko w niektórych państwach członkowskich), jak również *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* i *Trueperella pyogenes* u bydła;
- *S. aureus*, koagulazo-ujemne *Staphylococci* i *Enterococcus* spp. u psów;
- *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus felis* u kotów.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego może skutkować brakiem skuteczności klinicznej w leczeniu zakażeń wywołanych przez te bakterie.

7. Zdarzenia niepożądane (wzorzec QRD wer. 9.0)/**6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Dodać następujące sformułowanie do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do stosowania u prosiąt:

U prosiąt zaobserwowano ogólnoustrojowe działania toksyczne, które mają charakter przejściowy, ale mogą być uznawane za potencjalnie śmiertelne, zwłaszcza przy wyższych dawkach.

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania (wzorzec QRD wer. 9.0)/**8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGI (-I) I SPOSÓB PODANIA** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Zastąpić we wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych obecne zalecenie dotyczące czasu trwania leczenia następującym stwierdzeniem:

Czas trwania leczenia wynosi od 3 do 7 dni.

Dodać następujące zalecenia do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych:

Odpowiedni czas trwania leczenia należy dobrać na podstawie potrzeb klinicznych i indywidualnej poprawy stanu leczonego zwierzęcia. Należy wziąć pod uwagę stopień penetracji leku do tkanki docelowej i charakterystykę docelowego drobnoustroju.

W stosownych przypadkach usunąć wszelkie odniesienia do 48-godzinnego odstępu między kolejnym leczeniem:

- u docelowych gatunków zwierząt innych niż konie;
- u koni, jeżeli dawka jest niższa niż 20 mg/kg masy ciała.

W przypadku dopuszczenia niższych dawek zastąpić dolną granicę dawkowania następującymi wartościami:

10 mg/kg masy ciała u bydła, owiec, kóz i świń;

12 mg/kg masy ciała u koni;

20 mg/kg masy ciała u psów i kotów.

Należy zachować określone zalecenia dotyczące dawkowania, wyższe niż wymienione powyżej, oraz zakresy dawek.

10. Okresy karencji (wzorzec QRD wer. 9.0)/**10. OKRES(-Y) KARENCJI** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Okresy karencji dla tkanek jadalnych powinny zostać zmienione w następujący sposób:

[Gatunki]

Tkanki jadalne: x dni^[1] dla czasu trwania leczenia <3 dni> <3–5 dni>^[2]

y dni^[3] dla czasu trwania leczenia <4–7 dni> <6–7 dni>^[4]

^[1] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach

^[2] pierwotnie zatwierdzony czas trwania leczenia

^[3] pierwotnie zatwierdzony okres karencji w dniach + okres bezpieczeństwa wynoszący 2 dni

^[4] wydłużony czas trwania leczenia z 3 lub 5 dni do 7 dni

[tekst]: informacje do uzupełnienia

<tekst>: Opcje, które należy wybrać w stosownych przypadkach