

Anexo I
Lista de medicamentos veterinários autorizados a nível nacional

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Áustria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Áustria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Áustria	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Bélgica	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Bélgica	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Bélgica	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Bélgica	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Bulgária	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Bulgária	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Bulgária	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Bulgária	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, vitelos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Croácia	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Chipre	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos (adultos)	Via intramuscular
República Checa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
República Checa	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos, cães	Via intramuscular, subcutânea
República Checa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos (adultos)	Via intramuscular
República Checa	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Dinamarca	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Dinamarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Dinamarca	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Dinamarca	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Estónia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Estónia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Estónia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Estónia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Estónia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Finlândia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Finlândia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Finlândia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien Vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Finlândia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Finlândia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
França	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
França	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
França	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
França	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn-Penicillin-G ad us.vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos	Via intramuscular, intramamária
Alemanha	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos, cães	Via intramuscular
Alemanha	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Alemanha	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpén WDT 300 mg/ml	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapén	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular
Alemanha	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Alemanha	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Alemanha	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Alemanha	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Grécia	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Grécia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Grécia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Hungria	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	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.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Hungria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Hungria	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.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Hungria	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapien LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Islândia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Irlanda	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Itália	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Itália	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	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Itália	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Itália	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Itália	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Itália	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Itália	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular
Letónia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Letónia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Letónia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Letónia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Lituânia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Lituânia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Lituânia	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Lituânia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Luxemburgo	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Luxemburgo	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Luxemburgo	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos (adultos)	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Noruega	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea, intraperitoneal, intrassinovial, intrauterina
Noruega	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Noruega	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Noruega	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Polónia	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Polónia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea
Polónia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Polónia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Suínos	Via intramuscular
Polónia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Polónia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Polónia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos	Via intramuscular, subcutânea
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Portugal	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Roménia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Roménia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Roménia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Eslováquia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Eslováquia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos (adultos)	Via intramuscular
Eslovénia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Eslovénia	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Benzilpenicilina procaína	297,7 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Espanha	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular
Espanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Espanha	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos não destinados à produção de alimentos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Espanha	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Suécia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Suécia	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Suécia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Suécia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Suécia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airtion Close Airtion Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Países Baixos	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Países Baixos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Cães, gatos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Países Baixos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Suínos	Via intramuscular
Países Baixos	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Cães, gatos	Via intramuscular
Países Baixos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular
Países Baixos	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	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Cães, gatos	Via intramuscular
Países Baixos	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Benzilpenicilina procaína	300,000 IU/ml	Suspensão injetável	Suínos, leitões, cães, gatos	Via intramuscular
Países Baixos	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos (> 25 kg)	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Países Baixos	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Países Baixos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Reino Unido (Irlanda do Norte)	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Reino Unido (Irlanda do Norte)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, ovinos, suínos, cães, gatos	Via intramuscular, subcutânea
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido (Irlanda do Norte)	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, equinos, suínos	Via intramuscular
Reino Unido (Irlanda do Norte)	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular
Reino Unido (Irlanda do Norte)	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	Benzilpenicilina procaína	300 mg/ml	Suspensão injetável	Bovinos, ovinos, suínos	Via intramuscular
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Benzilpenicilina procaína	30% w/v	Suspensão injetável	Bovinos, suínos	Via intramuscular, subcutânea

Anexo II
Conclusões científicas e fundamentos da alteração da informação do medicamento

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única apresentados sob a forma de suspensões injetáveis (ver Anexo I)

Introdução

A benzilpenicilina procaína é um sal da benzilpenicilina que pertence ao grupo das penicilinas naturais de espectro estreito (penicilinas sensíveis à β -lactamase; categoria D do AMEG). Há várias décadas que os medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína são amplamente utilizados em bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães e gatos para o tratamento de uma variedade de infeções causadas por bactérias suscetíveis à benzilpenicilina e que afetam, por exemplo, o sistema urinário, respiratório ou reprodutivo.

Os antibióticos β -lactâmicos como a penicilina impedem a formação da parede celular bacteriana em crescimento ativo, interferindo na fase final da síntese de peptidoglicanos. As penicilinas exercem uma ação bactericida, mas causam lise apenas de bactérias em crescimento. Nas bactérias Gram-positivas, os β -lactâmicos não só previnem a ligação cruzada final do peptidoglicano, como também estimulam a libertação de ácido lipoteicoico, causando uma resposta suicida através da degradação do peptidoglicano por autolisina.

Durante os recentes procedimentos descentralizados apresentados em conformidade com o artigo 13.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, verificou-se que a duração do tratamento com os medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína se encontra desarmonizada em toda a UE.

A Alemanha observou que, relativamente a vários medicamentos veterinários autorizados na UE que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única apresentados sob a forma de suspensões injetáveis, é recomendada uma duração do tratamento de 1 a 3 dias ou de 3 a 5 dias, com uma injeção a cada 24 horas. Os medicamentos à base de benzilpenicilina procaína autorizados por meio de procedimentos «puramente» nacionais na Alemanha requerem, em geral, uma duração do tratamento de, pelo menos, 3 dias (injeção a cada 24 horas), sem limite superior. Para vários medicamentos, é recomendada a continuação do tratamento por mais dois dias para além dos sinais clínicos. Esta heterogeneidade é reforçada pelos medicamentos veterinários que estão autorizados para uma duração máxima de tratamento de 3, 4 ou 5 dias, enquanto outros medicamentos veterinários requerem uma duração mínima de tratamento de 3 ou 4 dias.

Com base nos dados disponíveis, uma duração do tratamento de 1 a 3 dias poderá deixar de ser adequada para tratar eficazmente todas as indicações reivindicadas. A literatura publicada (p. ex., Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³) sugere que 3 dias é a duração mínima necessária de tratamento, mas pode ser necessária uma duração do tratamento mais longa, o que aumenta a preocupação de que uma duração do tratamento inferior a 3 dias possa ser insuficiente. Isto é ainda corroborado pelo facto de a benzilpenicilina ser uma substância antimicrobiana dependente do tempo, ou seja, o fator determinante para a análise farmacocinética/farmacodinâmica

¹ Smith BI, Donovan GA, Risco C, Littell R, Young C, Stanker LH, Elliott J. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis (Comparação de vários tratamentos antibióticos para vacas diagnosticadas com metrite puerperal tóxica). J Dairy Sci. Junho de 1998;81(6):1555-62.

² Scott P.R. Clinical presentation, auscultation recordings, ultrasonographic findings and treatment response of 12 adult cattle with chronic suppurative pneumonia: case study (Apresentação clínica, registos de auscultação, descobertas ultrassonográficas e resposta ao tratamento de 12 bovinos adultos com pneumonia supurativa crónica: estudo de caso). 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. (Um estudo de coorte longitudinal de casos de metrite puerperal aguda em vacas leiteiras suecas). Acta Vet Scand 58, 79 (2016).

(PK/PD) é %T>MIC (fração de tempo acima da concentração inibitória mínima [CIM], o período de tempo durante o qual a concentração excede a CIM das bactérias-alvo).

Além disso, várias publicações sublinham que pode ser necessária uma duração do tratamento de 5 dias ou superior para a benzilpenicilina procaína, por exemplo, para tratar infecções causadas por *Leptospira* spp. (Ross e Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli e Oliver, 1999⁶) ou *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Por conseguinte, a Alemanha considerou importante que a duração do tratamento seja suficientemente longa para assegurar uma utilização eficaz dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única e para evitar um risco desnecessário de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

Por outro lado, a Alemanha também considerou necessário limitar a duração máxima do tratamento ao mínimo terapêuticamente exigido para evitar qualquer exposição desnecessária dos animais a antibióticos, para reduzir o risco de efeitos adversos, para evitar um risco desnecessário de desenvolvimento de resistência antimicrobiana e para prevenir qualquer entrada desnecessária de penicilina no ambiente que conduza a um risco evitável de exposição para o ambiente, bem como para o consumidor.

Em conclusão, a Alemanha considerou que é necessário proceder a uma revisão do esquema posológico (ou seja, da dosagem e da duração do tratamento para cada espécie-alvo) dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como única substância ativa, apresentados sob a forma de suspensões injetáveis, para garantir uma utilização segura e eficaz desses medicamentos veterinários e para evitar riscos desnecessários de desenvolvimento de resistência, para o ambiente e para o consumidor.

Resumo geral da avaliação científica

Para que o CVMP avaliasse o esquema posológico, era necessário considerar dois aspetos adicionais: o intervalo de dosagem (que está interrelacionado com a dosagem e é extremamente relevante para um antimicrobiano como a penicilina, cuja eficácia depende do tempo acima da CIM) e os próprios agentes patogénicos-alvo aos quais o esquema posológico necessita de ser adequado.

Vários titulares de autorizações de introdução no mercado forneceram dados pré-clínicos e clínicos abrangidos por direitos de propriedade, dados sobre a suscetibilidade dos agentes patogénicos-alvo à benzilpenicilina procaína, modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos, bem como literatura científica publicada para apoiar os esquemas posológicos, as indicações e qualquer impacto no desenvolvimento da resistência antimicrobiana, na segurança dos animais-alvo, no ambiente e no consumidor.

Uma vez que os medicamentos em causa foram autorizados há muito tempo (desde a década de 1960) ou são genéricos, os dados disponíveis eram escassos e frequentemente datados. Devido às limitações dos dados disponíveis (estudos de campo, bem como estudos de determinação da dosagem e de confirmação da dosagem), o CVMP teve de basear amplamente a sua avaliação da eficácia da benzilpenicilina procaína no conjunto de dados pré-clínicos (em particular, dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos). Foram dados quatro passos durante a avaliação:

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

⁵ Greene C., Appel M., Straubinger R. Lyme borreliosis in: Infectious diseases in the dog and cat (Doenças infecciosas no cão e no gato) (Greene C.). WB Saunders Company, Filadélfia, 2. edição: pp 282-293, 1990.

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Filadélfia (EUA), 4. Edição: pp 383-386, 1999.

⁷ Kunesh J. Swine Erysipelas in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Filadélfia (EUA), 4. Edição: pp 395-396, 1999.

1. Como primeiro passo, foi adotada uma abordagem simplificada para pré-selecionar as bactérias-alvo razoáveis e as indicações. As concentrações plasmáticas máximas obtidas a partir de estudos farmacocinéticos foram utilizadas como um indicador para determinar se as concentrações de penicilina obtidas seriam suficientemente elevadas para cobrir as CIM (ou seja, $C_{max} > CIM$). Consequentemente, propôs-se que as bactérias-alvo não abrangidas por $C_{max} > CIM$ fossem eliminadas das indicações. Quando os valores elevados da CIM ou os perfis de distribuição bimodal sugeriram resistência adquirida a bactérias específicas, estes agentes patogénicos-alvo foram mantidos nas indicações, mas foi proposta a inclusão de uma advertência relacionada na secção 3.4 (modelo QRD v.9)/4.4 (modelo QRD v.8.2) do Resumo das Características do Medicamento (RCP) e na secção correspondente do folheto informativo.
2. Em seguida, para avaliar a dosagem e os intervalos de tratamento, a abordagem adotada utilizou um limiar de concentração plasmática de 0,06 µg/ml indicativo dos agentes patogénicos-alvo mais suscetíveis que tiveram de ser abrangidos por uma percentagem mínima de 50 % do intervalo de dosagem (50 %T>CIM). Esta abordagem foi utilizada para definir as dosagens mínimas e os intervalos máximos de tratamento que eliminam as estratégias de tratamento que apresentam probabilidade de falhar, mesmo para as bactérias mais suscetíveis.
3. Como terceiro passo, para determinar a duração do tratamento, a abordagem adotada baseou-se sobretudo em princípios gerais e no modo de ação da benzilpenicilina procaína. Foram também tidos em consideração os poucos estudos clínicos disponíveis, a literatura científica publicada e os dados disponíveis sobre a medicina humana. Foi proposta uma duração do tratamento mínima e máxima harmonizada que equilibrasse o objetivo de assegurar um tratamento eficaz para um sem-número de indicações e o risco de desenvolvimento de resistência, tendo igualmente em conta os princípios do utilização prudente.
4. Por último, com base nas alterações propostas à lista de indicações, ao esquema posológico e à duração do tratamento, foram tidos em consideração um intervalo de segurança adequado para as espécies destinadas à produção de alimentos, o potencial impacto na segurança do animal-alvo e a avaliação do risco ambiental dos medicamentos em causa. Foi também considerado o potencial impacto no risco de desenvolvimento de resistência.

Indicações

As principais fontes de informação utilizadas para avaliar a eficácia da benzilpenicilina procaína relativamente às indicações do medicamento aprovadas neste procedimento de consulta consistiram em dados pré-clínicos, como dados de CIM *in vitro* e concentrações plasmáticas de penicilina após a administração de injeções de benzilpenicilina procaína, conforme fornecidos por diferentes titulares de AIM.

Relativamente a vários agentes patogénicos-alvo, os dados da CIM fornecidos indicaram baixa suscetibilidade ou potencial resistência (microbiológica) à benzilpenicilina. Isto reflete-se nos valores elevados da CIM ou nos perfis de distribuição bimodal que sugerem resistência adquirida, o que pode originar uma falta de eficácia clínica quando tratados com benzilpenicilina. Isto aplica-se a *Fusobacterium necrophorum* que causa metrite, *Mannheimia haemolytica* (exceto isolados de origem finlandesa), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* em bovinos; *Staphylococcus* spp. que causa MMA/PPDS, *Glossierella parasuis*, *Streptococcus* spp. e *S. suis* em suínos; *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulase-negativos, bem como *Enterococcus* spp. em cães; e *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus felis* em gatos. Outros agentes patogénicos-alvo com valores elevados de CIM foram identificados por relatórios de casos, pelo que se suspeita de subpopulações resistentes de *Actinobacillus lignieresii* e *Trueperella pyogenes* em bovinos. O CVMP recomendou que os agentes patogénicos-alvo com valores de CIM elevados ou perfis de distribuição bimodal sugestivos de resistência adquirida fossem mantidos nas indicações, mas foi proposta uma advertência para inclusão na secção 3.4 (modelo QRD v9.0)/4.4 (modelo QRD v8.2) do RCM.

A ordem das enterobactérias, em particular a *salmonella* spp., *Escherichia coli* e *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, a maioria de *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. e *Pseudomonas* spp., em particular a *Pseudomonas aeruginosa*, bem como a *Staphylococcus* spp. produtoras de beta-lactamase, é intrinsecamente resistente à benzilpenicilina. Por conseguinte, o CVMP recomendou a eliminação destes agentes patogénicos de todas as indicações, tendo a informação correspondente sido incluída na secção de farmacodinâmica (secção 4.2 do RCM (modelo QRD v9.0)/5.1 (modelo QRD v8.2)).

Relativamente ao grupo *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*, em particular *S. intermedius* e *S. pseudintermedius*, foram reportados perfis de distribuição monomodal com valores de CIM muito elevados. Uma vez que isto sugere resistência de toda a população, é extremamente provável que estes agentes patogénicos-alvo não possam ser tratados eficazmente com benzilpenicilina, pelo que o CVMP recomendou a sua eliminação também das indicações.

Devido à reduzida capacidade da penicilina para penetrar no espaço intracelular, não se prevê que se encontre presente nas células de mamíferos em concentrações relevantes para conseguir tratar infeções provocadas por *Rickettsia* spp. que são bactérias Gram-negativas intracelulares obrigatórias. Por conseguinte, o CVMP recomendou que as *Rickettsia* spp. também fossem eliminadas das indicações.

Relativamente às bactérias intracelulares não obrigatórias, bem como às infeções do sistema nervoso central, o CVMP recomendou a inclusão de uma advertência na secção 3.4/4.4 do RCM: «Após a absorção, a benzilpenicilina apresenta dificuldade em penetrar nas membranas biológicas (por exemplo, barreira hematoencefálica), uma vez que é ionizada e pouco solúvel em lípidos. A utilização deste medicamento para o tratamento de meningite ou de infeções do SNC devido, por exemplo, a *Streptococcus suis* ou a *Listeria monocytogenes* pode não ser eficaz. Além disso, a benzilpenicilina penetra com dificuldade as células de mamíferos e, como tal, este medicamento pode ter pouco efeito no tratamento de agentes patogénicos intracelulares, por exemplo, *Listeria monocytogenes*.»

Por último, o CVMP recomendou a revisão de todas as indicações em conformidade com a atual nomenclatura de bactérias, bem como a eliminação das indicações «gurma» e «retidas após o parto» de todas as espécies-alvo, com exceção dos equinos, uma vez que apenas ocorrem em cavalos. Além disso, a expressão «retidas após o parto» em equinos deve ser substituída por «prevenção de metrite séptica aguda causada pela retenção de membranas fetais» para refletir a terminologia atual.

Posologia e intervalo de tratamento

Existem várias posologias aprovadas, respetivamente intervalos de dose, de benzilpenicilina procaína em diferentes espécies-alvo. As dosagens variam entre um mínimo de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal em bovinos e equinos, 6 mg/kg de peso corporal em suínos, 7 mg/kg de peso corporal em ovinos, cães e gatos e 10 mg/kg de peso corporal em caprinos, respetivamente, e um máximo de aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal em todas as espécies animais-alvo.

Embora a maioria dos medicamentos abrangidos por esta consulta seja autorizada para intervalos de tratamento de 24 horas, existem quatro medicamentos veterinários autorizados para um intervalo de tratamento de 24 horas ou de 48 horas. Estes medicamentos serão referidos adiante como «de curta duração». Além disso, existem alguns medicamentos de longa duração de ação que contêm benzilpenicilina procaína que estão autorizados para administração a bovinos e a suínos que preveem um tratamento repetido ao fim de 72 horas, caso os animais não estejam curados nesse momento. Estes medicamentos veterinários foram incluídos na avaliação e, sempre que possível, foram tiradas conclusões acerca da respetiva posologia. No entanto, salvo indicação explícita em contrário, os cálculos e as explicações referem-se a esses medicamentos sem efeito de ação prolongada.

De um modo geral, os dados clínicos relativos à eficácia foram limitados e nenhum dos titulares das AIM forneceu quaisquer dados de estudos exclusivos relativos à justificação da dosagem. Não

obstante, nas suas respostas, vários titulares das AIM discutiram de forma crítica os esquemas posológicos aprovados e alguns forneceram modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos das espécies animais-alvo para as quais estavam disponíveis dados suficientes, ou seja, bovinos e suínos.

No que respeita à benzilpenicilina como antibiótico dependente do tempo, o parâmetro $T > CIM$ é o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico mais correlacionado com a eficácia clínica. Dependente das bactérias-alvo e em linha com a literatura publicada (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) os níveis plasmáticos devem ser superiores à CIM para 50-70 % do intervalo de dosagem.

No entanto, deve salientar-se que a utilização de $T > CIM$ durante 50-70 % do intervalo de dosagem como único critério não é adequada para assegurar a eficácia das dosagens e dos intervalos atuais relativamente às indicações aprovadas e aos agentes patogénicos-alvo. Por um lado, existem lacunas da própria metodologia (p. ex., inexistência de concentrações nos tecidos-alvo, efeito de partição) e questões relacionadas com a qualidade dos dados disponíveis (p. ex., métodos analíticos desatualizados, fatores de conversão em falta). Por outro lado, falta pelo menos uma parte dos pontos de dados necessários para várias dosagens e espécies animais-alvo. Além disso, existe uma falta de valores de CIM para vários dos agentes patogénicos-alvo incluídos na lista de indicações.

Razões semelhantes também impediram a adaptação da abordagem de modelização apresentada por um dos titulares das AIM.

Resumindo, uma vez que a determinação de um intervalo de doses não era viável, o CVMP só conseguiu definir dosagens mínimas e intervalos máximos de tratamento que eliminariam as estratégias de tratamento que apresentam a probabilidade de falhar, mesmo para as bactérias mais suscetíveis, a fim de reduzir o risco de falha do tratamento devido a dosagens insuficientes. Por conseguinte, a abordagem que foi aplicada utilizou um limiar de concentração plasmática de 0,06 µg/ml indicativo dos agentes patogénicos-alvo mais suscetíveis. Este valor foi proposto por diferentes titulares de AIM e consubstanciado por referência a dados e literatura e foi considerado aceitável pelo CVMP. Deve ser coberto por uma percentagem mínima de 50 % do intervalo de dosagem (50 % $T > CIM$). Embora essas dosagens mínimas e intervalos máximos de tratamento sejam definidos com base em considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas, foram cruzados para esta avaliação com todos os dados clínicos disponíveis, a fim de confirmar que nenhum destes demonstrou eficácia para uma dose inferior à dose mínima proposta em qualquer uma das espécies-alvo ou para um intervalo de tratamento mais longo do que os propostos.

Com base nos dados da PK para as diferentes dosagens e intervalos de tratamento acima referidos, o Comité recomendou as seguintes doses mínimas e intervalos máximos de tratamento para os produtos de benzilpenicilina procaína de ação curta para as diferentes espécies animais-alvo:

Espécie animal-alvo	Posologia mínima	Intervalo de dosagem máximo
Bovinos, ovinos, caprinos, suínos	10 mg/kg	24 h
Equinos	12 mg/kg	24 h

⁸ Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. (A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica de um esquema posológico racional para antibióticos). Res Vet Sci. Out 2002;73(2):105-14.

⁹ Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. (A farmacodinâmica dos β-lactâmicos.) Clin Infect Dis. Julho de 1998;27(1):10-22. doi: 10.1086/514622. PMID: 9675443.

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

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

Espécie animal-alvo	Posologia mínima	Intervalo de dosagem máximo
	20 mg/kg	48 h
Cães, gatos	20 mg/kg	24 h

O Comité recomendou igualmente que, relativamente aos medicamentos veterinários autorizados para um intervalo de tratamento de 24 horas, bem como para um intervalo de tratamento de 48 horas, a opção de prolongar o intervalo de tratamento para 48 horas seja eliminada para espécies-alvo que não equinos. Os dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos submetidos, bem como os dados clínicos, sugeriram que um intervalo de dosagem de 24 horas, bem como de 48 horas, deve ser eficaz para o tratamento de equinos, desde que seja administrada uma dose mínima de 20 mg/kg de peso corporal a animais tratados de 48 em 48 horas.

Por último, no que se refere às formulações de ação prolongada, com base nos estudos de eficácia e nos estudos farmacocinéticos disponíveis, não existem evidências que levem a pressupor que um intervalo de dosagem de 72 horas associado a uma dose de 20 mg/kg de peso corporal seria insuficiente em bovinos e suínos. Por conseguinte, os seus esquemas posológicos permanecem inalterados.

Duração do tratamento

As durações de tratamento autorizadas para os medicamentos que contêm benzilpenicilina procaína abrangidos por este procedimento de consulta variaram entre 1 dia e um limite superior indefinido. Além disso, em vários RCM, a duração do tratamento declarada parecia inconclusiva e existiam também alguns medicamentos veterinários para os quais não foi explicitamente especificada.

Não foram fornecidos dados pré-clínicos e foram fornecidos dados clínicos muito limitados para fundamentar qualquer duração do tratamento para a benzilpenicilina procaína.

Presume-se que a duração do tratamento necessária para uma doença com uma determinada substância ativa não difere amplamente entre medicamentos com a mesma via de administração. Assim, uma vez que as indicações dos produtos abrangidos por este procedimento de consulta são frequentemente semelhantes, considera-se razoável harmonizar a duração do tratamento de todos os produtos. Dada a extensa lista de doenças e de agentes patogénicos-alvo para os quais a benzilpenicilina procaína está autorizada, mas também tendo em conta as indicações gerais e muito não específicas, o CVMP considerou necessário especificar um intervalo de duração do tratamento. Um intervalo de tempo permite ao veterinário responsável adaptar a duração do tratamento de acordo com as necessidades clínicas e a recuperação individual de um caso específico. Além disso, garante que o amplo espectro de agentes patogénicos para os quais a administração de benzilpenicilina procaína está autorizada pode ser tratado adequadamente, incluindo agentes patogénicos extremamente sensíveis e infeções ligeiras que possam exigir uma duração do tratamento mais curta, bem como infeções menos sensíveis e mais graves ou crónicas que exijam potencialmente um tratamento mais longo.

Ao considerar limites inferiores e superiores adequados para o período de duração do tratamento, o CVMP teve em consideração os seguintes princípios gerais. Considerando que a benzilpenicilina é um antibiótico dependente do tempo (ou seja, a atividade antibacteriana está correlacionada com o tempo em que a concentração de antibióticos «livres» (não ligados) é mantida acima da concentração inibitória mínima ($fT > CIM$) do agente patogénico) com um modo de ação lento, durações de tratamento insuficientes podem causar falência do tratamento. O que, por sua vez, pode aumentar o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana, em primeiro lugar devido à pressão de seleção sobre a(s) população(/ões) bacteriana(s) sobrevivente(s) que foram expostas à penicilina e, em

segundo lugar, devido à maior probabilidade de repetição do tratamento com agentes antimicrobianos. Por outro lado, uma duração desnecessariamente prolongada do tratamento pode aumentar o risco de eventos adversos, pode provocar uma maior entrada de agentes antimicrobianos no ambiente e pode aumentar o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Além disso, para garantir a segurança dos consumidores, é necessário um limite máximo de duração do tratamento.

Com base em considerações sobre o modo de ação da benzilpenicilina procaína e nos dados disponíveis, o CVMP propôs um limite inferior de 3 dias, uma vez que não existe evidência clínica de que um tratamento mais curto com benzilpenicilina seja eficaz para qualquer indicação. Aliás, um tratamento mínimo de 3 dias está em linha com as 72 horas sugeridas por alguns titulares das AIM.

Além deste limite inferior de 3 dias, o CVMP considerou que uma limitação a uma duração máxima do tratamento de 7 dias representa o melhor equilíbrio entre a necessidade de tratar infeções ligeiras e agudas e infeções mais moderadas a graves até à resolução completa e é responsável por uma eficácia reduzida em infeções crónicas.

É importante salientar que, embora seja proposto um limite superior de 7 dias, fica ao critério (apreciação clínica) do veterinário responsável terminar um tratamento mais cedo (p. ex., após 3 ou 5 dias), se a condição clínica do animal o permitir. Para responder às preocupações de os medicamentos poderem ser utilizados durante 7 dias de forma indiscriminada no terreno, deve ser prestado aconselhamento ao veterinário responsável relativamente à duração adequada do tratamento. Por conseguinte, o CVMP recomendou a inclusão de aconselhamento na secção 3.9 (modelo QRD v9.0)/4.9 (modelo QRD v8.2) do RCM.

No que diz respeito aos poucos medicamentos de benzilpenicilina procaína de longa duração abrangidos por esta consulta, o CVMP propôs uma duração do tratamento de 1 a 2 aplicações com um intervalo de tratamento de 72 horas. Esta duração do tratamento corresponde aos 3-7 dias propostos para os medicamentos que contêm benzilpenicilina procaína de curta duração, uma vez que as formulações de longa duração atingem, em média, níveis plasmáticos suficientes durante aproximadamente 72 horas.

Impacto nos intervalos de segurança

A duração do tratamento pode ter impacto no intervalo de segurança. Por conseguinte, no caso dos medicamentos em que se recomenda uma duração máxima do tratamento mais elevada, considerou-se necessário rever as possíveis consequências para o intervalo de segurança. Em relação aos medicamentos para os quais não é considerado necessário qualquer ajuste da duração do tratamento, não foi, consequentemente, considerado necessário rever os intervalos de segurança, que permanecem conforme autorizados.

Os estudos da depleção de resíduos disponíveis são heterogéneos em termos da sua qualidade geral, das dosagens aplicadas (6-30 mg de benzilpenicilina procaína/kg de peso corporal), durações de tratamento (1-5 dias consecutivos a intervalos de 24 horas e duas vezes com um intervalo de 72 horas, no caso de um medicamento de longa duração), delineamentos dos estudos e métodos de teste analíticos utilizados. Além disso, as conclusões relativas ao estabelecimento dos intervalos de segurança retiradas destes dados variam para medicamentos idênticos autorizados em diferentes Estados-Membros, por exemplo, devido à inclusão de diferentes intervalos de segurança. Embora os intervalos de segurança atualmente autorizados tenham sido estabelecidos com base em dados que podem não corresponder às expectativas regulamentares atuais, estes intervalos de segurança não são questionados, uma vez que não foi identificada qualquer indicação de um risco para o consumidor durante os muitos anos em que estes medicamentos se encontram no mercado.

Em relação aos medicamentos cuja dose foi ajustada, dada a inexistência de um pacote de dados padrão para estabelecer intervalos de segurança seguros para os medicamentos individuais que estão

sujeitos a este procedimento de consulta, o CVMP teve de considerar outras abordagens, com vista a garantir a segurança dos consumidores.

A extrapolação dos intervalos de segurança entre os diferentes medicamentos só pode ser considerada se as diferenças a nível das formulações, mas também os tamanhos das partículas e as potenciais diferenças na cristalização, forem comparadas e cuidadosamente consideradas, o que não foi possível neste procedimento de consulta.

Foram considerados modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos e fisiologicamente baseados (PBPK), contudo, o CVMP não considerou as abordagens de modelização disponíveis adequadas para o estabelecimento de novos intervalos de segurança para este procedimento de consulta.

Uma vez que nenhuma das abordagens acima descritas foi considerada adequada para estabelecer intervalos de segurança atualizados, o CVMP baseou a sua decisão em princípios farmacocinéticos e em conhecimentos sobre as propriedades da substância benzilpenicilina procaína, corroborada pela totalidade dos dados disponíveis.

Em resumo, os elementos disponíveis não apontam para uma acumulação sistémica de benzilpenicilina procaína após injeções repetidas. No entanto, devido às limitações dos dados e à incerteza resultante, o CVMP considerou prudente adicionar uma margem de segurança aos intervalos de segurança atualmente autorizados para garantir a segurança dos consumidores. Por conseguinte, deve ser adicionado um intervalo de segurança de 2 dias aos intervalos de segurança aprovados dos medicamentos cuja duração máxima do tratamento será prolongada de 3 ou 5 dias para 7 dias. A este respeito, deve salientar-se que os intervalos de segurança aprovados foram considerados seguros para a dosagem autorizada — isto também é suportado pelo facto de não terem sido comunicados aos Estados-Membros da UE sinais de violações graves dos limites máximos de resíduos de penicilina nos alimentos na sequência da utilização de benzilpenicilina procaína contendo medicamentos veterinários conforme autorizado. Por conseguinte, a margem de segurança é uma medida de precaução adicional.

Relativamente ao leite, o CVMP concluiu que os dados disponíveis até 5 dias de tratamento demonstraram que as concentrações de penicilina «em estado estacionário» no leite ocorrem após o segundo dia. Assim, não se preveem concentrações aumentadas de resíduos de penicilina no leite com uma duração do tratamento de até 7 dias com a mesma dose e os intervalos de segurança para o leite não necessitam de ser alterados para garantir a segurança dos consumidores.

Impacto na segurança ambiental

O CVMP atualizou o cálculo da concentração prevista no solo de modo a refletir o período de tratamento proposto de 7 dias para bovinos, suínos e ovinos (inflamações nas patas) utilizando os valores e cálculos predefinidos da norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Na maioria das doses autorizadas, a concentração ambiental prevista no solo (PECsoil, na sigla em inglês) para bovinos, suínos e para as inflamações nas patas em ovinos excede o limite de ação de 100 µg/kg. Esta é a concentração a que as orientações da VICH consideram que existe um risco potencial para o ambiente e que desencadeia uma avaliação experimental dos riscos ambientais da fase II. Uma vez que não está disponível uma avaliação de fase II, não foi possível chegar a uma conclusão sobre o risco (ou não) da benzilpenicilina procaína para o ambiente quando utilizada em bovinos, suínos e para o tratamento das inflamações nas patas em ovinos. No entanto, alguns medicamentos abrangidos pelo âmbito desta consulta já se encontram autorizados com uma duração do tratamento igual ou superior a 7 dias. Assim, o aumento da duração do tratamento dos restantes produtos para 7 dias apenas conduziria aos mesmos potenciais riscos ambientais ao nível do terreno que existem atualmente na sequência da utilização em bovinos, suínos ou ovinos (apenas inflamações

nas patas) decorrentes da utilização dos produtos já autorizados com uma duração do tratamento de 7 dias.

O CVMP observou que os medicamentos existentes com duração do tratamento de 7 dias ou superior foram inicialmente autorizados antes da implementação da necessidade de uma avaliação dos riscos ambientais em linha com as orientações da VICH e que é improvável que o potencial risco para o ambiente após a utilização destes medicamentos tenha sido avaliado. No entanto, a avaliação do risco ambiental dos medicamentos autorizados não foi incluída no âmbito deste procedimento de consulta e não foram identificados elementos concretos de risco ambiental dos medicamentos para os medicamentos existentes que já estavam autorizados com uma duração do tratamento de 7 dias.

Em relação a equinos, caprinos e a maioria das indicações para ovinos, também não é necessária qualquer avaliação de risco adicional, independentemente da duração do tratamento, devido ao pressuposto de que apenas são tratados animais individuais e, por conseguinte, a exposição do ambiente é limitada.

Em relação a gatos e cães, também não é considerada necessária uma avaliação do risco ambiental.

Impacto na segurança dos animais-alvo

Os titulares das AIM apresentaram um conjunto de dados comparavelmente extenso acerca da segurança dos animais-alvo e da tolerância local, incluindo estudos de segurança do animal-alvo e estudos combinados que investigaram a farmacocinética e/ou os resíduos e a tolerância local para todas as espécies-alvo exceto caprinos.

Além de fornecer dados proprietários, a maioria dos titulares das AIM também se referiu à literatura publicada e apresentou um resumo abrangente que aborda potenciais preocupações de segurança do animal-alvo. Em suma, apesar da inexistência de estudos de toxicidade reprodutiva, está bem documentado que a benzilpenicilina procaína não é embriotóxica, mutagénica nem cancerígena. Além disso, de acordo com a literatura publicada, para além das reações locais no local da injeção, quaisquer outras reações adversas são muito raras, os poucos efeitos conhecidos pertencem principalmente ao complexo de hipersensibilidade, incluindo qualquer tipo de reação alérgica, como insuficiência respiratória, edema ou urticária.

Em geral, com base nos estudos fornecidos, o CVMP concluiu que os efeitos adversos sistémicos são muito raros e que a benzilpenicilina procaína se reveste de uma ampla margem de segurança. As reações no local da injeção ocorreram em diferentes espécies-alvo, mas foram, na sua maioria, ligeiras e transitórias.

Relativamente ao impacto das alterações sugeridas na segurança do animal-alvo, pode concluir-se o seguinte:

Quaisquer propostas de alterações e de eliminações das indicações ou dos agentes patogénicos-alvo não estariam relacionadas com a segurança dos animais-alvo.

A implementação de uma dosagem mínima de 10, 12 ou 20 mg/kg de peso corporal nas diferentes espécies animais-alvo não suscitaria qualquer preocupação com a segurança do animal-alvo.

Os estudos sobre a segurança do animal-alvo disponíveis abrangeram injeções únicas até 40 mg/kg e administrações repetidas de 30 mg/kg em bovinos, administrações repetidas de 30 mg/kg de peso corporal ao longo de 5 dias em ovinos e de 60 mg/kg ao longo de 5 dias em suínos, cães e gatos, sem efeitos adversos ou sem efeitos adversos graves. Em relação aos equinos, os estudos de segurança de animais-alvo abrangeram administrações repetidas de até 60 mg/kg ao longo de 5 dias com apenas efeitos adversos ligeiros e transitórios notificados para esta dosagem.

Os intervalos de tratamento de 24 horas para os medicamentos veterinários de curta duração em todas as espécies animais-alvo, bem como de 72 horas para as formulações de benzilpenicilina procaína de ação prolongada em bovinos e suínos, foram abrangidos pelos dados de segurança disponíveis para os animais-alvo.

Não se considerou que a implementação de uma duração do tratamento de 3 a 7 dias suscite qualquer preocupação de segurança para o animal-alvo. Por um lado, é extremamente improvável que a administração de um medicamento veterinário durante 7 dias cause reações adversas graves, uma vez que não foram notificados efeitos adversos em estudos com uma dose 2 vezes ao longo de 5 dias. Por outro lado, alguns dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína foram autorizados para um tratamento de duração igual ou superior a 7 dias durante muitas décadas, sem que sejam revelados riscos desproporcionados significativos pelos relatórios de farmacovigilância.

Nem a duração do tratamento, nem a dosagem parecem afetar a segurança do local da injeção, uma vez que essas reações locais podem ocorrer logo após a primeira injeção e não estão relacionadas com a dose administrada. Isto foi demonstrado em dois estudos em bovinos com uma limitação do volume injetado por local de injeção a 20 ml e nos quais ocorreram reações locais em animais tratados com 20 mg/kg que receberam, na sua maioria, 1 ou 2 injeções, bem como em animais tratados com 40 mg/kg que receberam, na sua maioria, 3 ou 4 injeções.

No entanto, para ter em consideração os efeitos tóxicos sistémicos em leitões jovens, que são transitórios, mas que podem ser considerados potencialmente letais, especialmente em doses mais elevadas, o CVMP recomendou a inclusão de uma advertência relacionada na secção 3.6 (modelo QRD v9.0)/ 4.6 (modelo QRD v8.2) do RCM e na secção correspondente do folheto informativo.

Impacto no risco de desenvolvimento da resistência antimicrobiana

A implementação de advertências relativas à situação de suscetibilidade dos agentes patogénicos-alvo na informação do medicamento e à supressão de agentes patogénicos-alvo resistentes, na sequência das recomendações acima feitas, terão um impacto positivo no risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Chamar a atenção, na informação do medicamento, para agentes patogénicos específicos com uma situação de suscetibilidade já precária relativamente aos quais a utilização de benzilpenicilina procaína pode ter como resultado uma falta de eficácia clínica, ajudará os veterinários a tomarem decisões de tratamento de acordo com uma utilização prudente.

A implementação de um limite de dose inferior em conformidade com a abordagem explicada em pormenor no capítulo sobre a dosagem e o intervalo de tratamento contribui para a redução do risco de desenvolvimento da resistência antimicrobiana. A eliminação de doses abaixo dos limiares individuais para os quais não existe eficácia demonstrada, mesmo para os agentes patogénicos-alvo mais suscetíveis nas diferentes espécies-alvo, representaria uma melhoria significativa em termos de risco de resistência antimicrobiana.

Além disso, a eliminação de intervalos de tratamento de 48 horas para outras espécies-alvo que não equinos constitui uma melhoria adicional para reduzir o risco de resistência antimicrobiana. Ao assegurar intervalos de dosagem adequados, é mais provável que os tecidos atinjam concentrações relevantes acima da CIM por um período de tempo suficientemente longo.

Considera-se que o risco de desenvolvimento de resistência é reduzido através da implementação de uma duração do tratamento de 3-7 dias. Em primeiro lugar, o risco de desenvolvimento da resistência antimicrobiana na sequência de uma falha de tratamento devido a uma duração insuficiente do tratamento seria minimizado. Além disso, seriam evitados tratamentos prolongados acima de 7 dias, que aumentam a entrada de agentes antimicrobianos no ambiente e, por exemplo, nas águas residuais, que promovem o desenvolvimento de resistência. Por outro lado, o tratamento prolongado necessário devido à reduzida suscetibilidade dos agentes patogénicos tratados favorece o

desenvolvimento de resistência antimicrobiana, pelo que a duração do tratamento deve ser sempre limitada ao mínimo necessário.

Relação benefício-risco

Benefício terapêutico direto

A benzilpenicilina é um antibiótico de primeira linha de espectro estreito pertencente à categoria D do AMEG. É mais ativo contra as bactérias Gram-positivas e tem uma atividade limitada no combate às bactérias Gram-negativas. Os medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína no âmbito desta consulta são utilizados há várias décadas em bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, cães e gatos para tratar eficazmente uma ampla gama de infecções causadas por bactérias suscetíveis à benzilpenicilina e que afetam diferentes sistemas de órgãos.

Benefícios adicionais

Os medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína são bem tolerados, causando, na sua maioria, apenas reações locais ligeiras no local da injeção e não eventos adversos sistêmicos graves nos animais-alvo.

A resistência antimicrobiana à benzilpenicilina está bem descrita. No entanto, vários agentes patogénicos-alvo, particularmente bactérias Gram-positivas, continuam a ser suscetíveis à benzilpenicilina.

Avaliação dos riscos

A qualidade e a segurança dos utilizadores não foram abrangidas pelo âmbito deste procedimento de consulta e, por conseguinte, não foram especificamente avaliadas.

Em relação a alguns medicamentos envolvidos neste procedimento de consulta, foi identificado um risco que indica um esquema posológico inadequado, ou seja, dosagens demasiado baixas, durações de tratamento demasiado curtas assim como demasiado longas e intervalos de tratamento demasiado longos relacionados com as suas indicações.

O risco de um esquema posológico inadequado está interligado com um risco acrescido de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Relativamente a este último, foram reconhecidos agentes patogénicos-alvo específicos que apresentavam resistência adquirida, baixa suscetibilidade ou mesmo resistência inerente.

Além disso, foram identificadas indicações que não estão em consonância com o conhecimento científico atual.

Para além dos efeitos tóxicos sistêmicos em leitões jovens, não foram identificados outros riscos no que se refere à saúde do animal-alvo.

Foi identificado um risco potencial para a segurança dos consumidores no que diz respeito aos intervalos de segurança dos produtos para os quais a duração do tratamento é prolongada até 7 dias.

No caso dos medicamentos utilizados em gatos, cães, equinos, caprinos e a maioria das indicações para ovinos, a exposição do ambiente é baixa, pelo que não se prevê qualquer risco para o ambiente. Devido a uma exposição mais elevada, poderá existir teoricamente um risco potencial para o ambiente no caso dos medicamentos utilizados em bovinos, suínos e inflamações nas patas) em ovinos.

Medidas de gestão ou de mitigação de riscos

Os riscos relacionados com a eficácia e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana serão atenuados através do ajuste do limite posológico mínimo para 10 mg/kg de peso corporal em bovinos, ovinos, caprinos e suínos, 12 mg/kg de peso corporal em equinos, 20 mg/kg de peso corporal em cães e gatos, da supressão dos intervalos posológicos de 48 horas em todas as espécies animais-alvo exceto em equinos e para equinos, se as dosagens forem inferiores a 20 mg/kg de peso corporal, bem como da harmonização da duração do tratamento para 3 a 7 dias para todos os medicamentos.

Algumas medidas adicionais de gestão dos riscos são a eliminação de algumas indicações e de vários agentes patogénicos-alvo, bem como a inclusão de advertências na informação do medicamento para indicar resistência ou suscetibilidade diminuída em agentes patogénicos-alvo específicos.

As indicações e os agentes patogénicos-alvo que não estejam em conformidade com os conhecimentos científicos atuais ou com a nomenclatura atual devem ser reformulados ou suprimidos, respetivamente.

O risco relacionado com a segurança em leitões jovens será atenuado através da inclusão de uma advertência na informação do medicamento.

O risco para o consumidor quando a duração máxima do tratamento está harmonizada para 7 dias será controlado pela adição de um segundo intervalo de segurança para os tecidos comestíveis. O primeiro intervalo de segurança representa o já estabelecido para a duração do tratamento inicialmente aprovada, enquanto o segundo é aplicável para a extensão da duração do tratamento de 3 ou 5 dias para 7 dias e caracteriza-se por uma margem de segurança adicional de 2 dias. Além disso, o CVMP decidiu que os intervalos de segurança para o leite não necessitam de ser alterados para garantir a segurança dos consumidores.

Uma vez que o risco para o ambiente não foi avaliado no âmbito deste procedimento de consulta, uma vez que alguns medicamentos já existem no mercado com uma duração do tratamento de 7 dias ou mais sem risco de segurança comprovado, não serão incluídas medidas adicionais de mitigação dos riscos para proteger o ambiente. Manter-se-ão quaisquer medidas de mitigação dos riscos nos medicamentos existentes.

Avaliação da relação global benefício-risco

Os medicamentos injetáveis que contêm benzilpenicilina procaína são considerados medicamentos eficazes no combate a vários complexos de doenças causadas por bactérias sensíveis nas espécies-alvo bovinos, ovinos, caprinos, equinos, suínos, cães e gatos. A benzilpenicilina é um antibiótico de categoria D do AMEG que deve ser utilizado como tratamento de primeira linha, sempre que possível.

Tal como com qualquer outro antibiótico, a benzilpenicilina deve ser utilizada de forma prudente e apenas quando clinicamente necessária. Além disso, qualquer utilização desnecessária, períodos de tratamento excessivamente longos e subdosagem devem ser evitados, tal como indicado pelo AMEG.

A avaliação da posologia, do intervalo de dosagem e da duração do tratamento revelou, para alguns medicamentos abrangidos por esta consulta, dosagens demasiado baixas, durações de tratamento demasiado curtas e durações de tratamento demasiado longas e intervalos de tratamento demasiado longos. Por conseguinte, o esquema posológico destes medicamentos tem de ser ajustado de modo a assegurar uma utilização eficaz para as indicações propostas, minimizando simultaneamente o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Além disso, as indicações dos medicamentos veterinários necessitam de revisões, em particular no que diz respeito à atual situação de suscetibilidade dos agentes patogénicos-alvo.

A duração do tratamento foi ainda avaliada em relação aos riscos para a segurança do animal-alvo, para o ambiente e para a segurança dos consumidores relacionados com os intervalos de segurança. A relação benefício-risco mantém-se inalterada em termos de segurança dos animais-alvo e do ambiente. No que diz respeito aos intervalos de segurança, foram considerados os intervalos de segurança adicionais propostos para os tecidos comestíveis, bem como a manutenção dos intervalos de segurança atualmente autorizados para o leite, a fim de garantir a segurança dos consumidores.

Conclusão sobre a relação benefício-risco

Tendo considerado os fundamentos para a consulta e os dados fornecidos pelos titulares das AIM, o CVMP concluiu que, no que concerne os medicamentos em causa, a relação benefício-risco global se mantém positiva, sob reserva das alterações recomendadas indicadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração da informação do medicamento (resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo)

Considerando o seguinte:

- O CVMP considerou o procedimento de consulta apresentado ao abrigo do artigo 82.º do Regulamento (UE) 2019/6 relativo aos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única apresentados sob a forma de suspensões injetáveis para vias de administração intramuscular e subcutânea.
- O CVMP reviu os dados disponíveis em apoio das indicações, dosagem (incluindo o intervalo de dosagem), duração do tratamento, depleção de resíduos, risco ambiental, segurança dos animais-alvo e risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana para a saúde pública.
- O CVMP observou que os medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína estão autorizados há várias décadas, ao abrigo de quadros regulamentares e científicos anteriores.
- O CVMP considerou que a benzilpenicilina procaína é um agente antimicrobiano com um espectro de atividade restrito e uma ampla margem de segurança que continua a ser geralmente eficaz contra uma série de doenças comuns em animais destinados à produção de alimentos. O CVMP considerou importante fornecer aos médicos veterinários as ferramentas necessárias para utilizar corretamente a benzilpenicilina procaína como um agente antimicrobiano de primeira escolha, em conformidade com as recomendações, orientações e políticas nacionais do AMEG.
- Tendo em conta as considerações acima expostas e com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que as indicações e os esquemas posológicos (taxa de dose e duração do tratamento) dos medicamentos veterinários em causa devem ser revistos.
- Em relação aos medicamentos cujo esquema posológico foi alterado, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para a carne e as vísceras de animais tratados também devem ser revistos, adicionando um intervalo de segurança de 2 dias, de modo a garantir a segurança dos consumidores. O CVMP considerou que os intervalos de segurança para o leite já proporcionam uma garantia suficiente da segurança dos consumidores e não necessitam de ser alterados.
- O CVMP considerou benéfico incluir informações adicionais na informação do medicamento relativamente ao modo de ação da benzilpenicilina procaína e à suscetibilidade atual dos agentes patogénicos-alvo para apoiar uma utilização eficaz dos medicamentos em causa para indicações específicas.

Parecer do CVMP

Consequentemente, o CVMP considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única apresentados sob a forma de suspensões injetáveis para vias de administração intramuscular e subcutânea mantém-se favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas no Anexo III.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos veterinários que contêm benzilpenicilina procaína como substância ativa única apresentados sob a forma de suspensões injetáveis.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do procedimento de consulta.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

A informação existente sobre o medicamento deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto, conforme adequado), de modo a refletir a redação acordada conforme a seguir indicado, apenas para as vias de administração intramusculares e subcutâneas.

A. Resumo das características do medicamento

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo (modelo QRD v9.0)/4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo (modelo QRD v8.2)

Eliminar, quando aplicável, os agentes patogénicos seguintes:

Todas as espécies pertencentes à ordem das Enterobacteriales, em particular *Salmonella* spp., *Escherichia coli* e *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., particularmente *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espécies pertencentes ao grupo *Staphylococcus intermedius*, particularmente *S. intermedius* e *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. produtores de β -lactamase.

Riscar o que não interessa:

- Qualquer indicação de Salmonellose.
- «Gurma» em todas as espécies animais-alvo, exceto equinos.
- «Retidas após o parto» em todas as espécies-alvo, exceto equinos.

Substituir, quando aplicável:

- «*Staphylococcus aureus* (resistente à penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».
- «Retidas após o parto» por «Prevenção de metrite séptica aguda causada pela retenção de membranas fetais» em equinos.

Rever, quando aplicável, a nomenclatura seguinte:

«*Glosserella parasuis*» em vez de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» em vez de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» em vez de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

3.4 Advertências especiais (modelo QRD v9.0)/4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo (modelo QRD v8.2)

Acrescentar os conselhos seguintes a todos os medicamentos veterinários:

Após a absorção, a benzilpenicilina penetra fracamente nas membranas biológicas (p. ex., barreira hematoencefálica), uma vez que é ionizada e pouco solúvel em lípidos. A utilização do medicamento veterinário para o tratamento de meningite ou de infeções do Sistema Nervoso Central (SNC) devido, por exemplo, a *Streptococcus suis* ou *Listeria monocytogenes* pode não ser eficaz. Além disso, a benzilpenicilina penetra fracamente nas células de mamíferos e, como tal, este medicamento veterinário pode ter pouco efeito no tratamento de agentes patogénicos intracelulares, como por exemplo, *Listeria monocytogenes*.

Aditar a redação seguinte, conforme aplicável, tendo em conta os agentes patogénicos-alvo autorizados nas espécies-alvo no âmbito de autorizações de introdução no mercado individuais:

Foram comunicados valores de CIM elevados ou perfis de distribuição bimodal que sugerem resistência adquirida para as seguintes bactérias:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. responsável por MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. e *S. suis* em suínos;
- *Fusobacterium necrophorum* responsável por metrite e *Mannheimia haemolytica* (apenas em alguns Estados-Membros), bem como *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* e *Trueperella pyogenes* em bovinos;
- *S. aureus*, estafilococos *coagulase* negativos e *Enterococcus* spp. em cães;
- *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus felis* em gatos.

A utilização do medicamento veterinário pode ter como resultado uma falha de eficácia clínica no tratamento de infeções provocadas por estas bactérias.

3.6 Eventos adversos (modelo QRD v9.0)/4.6 reações adversas (frequência e gravidade) (modelo QRD v8.2)

Aditar, a todos os medicamentos veterinários autorizados para utilização em leitões, a redação seguinte:

Foram observados efeitos tóxicos sistémicos em leitões jovens, que são transitórios mas podem ser potencialmente letais, especialmente em doses mais elevadas.

3.9 Vias de administração e posologia (modelo QRD v9.0)/4.9 Quantidades a administrar e via de administração (modelo QRD v8.2)

Substitua, em todos os medicamentos veterinários, a recomendação de duração do tratamento atual pela declaração seguinte:

A duração do tratamento é de 3 a 7 dias.

Acrescentar os conselhos seguintes a todos os medicamentos veterinários:

A duração adequada do tratamento deve ser escolhida com base nas necessidades clínicas e na recuperação individual do animal tratado. Deve ser tida em consideração a acessibilidade do tecido-alvo e as características do agente patogénico-alvo.

Eliminar, quando aplicável, qualquer referência a um intervalo de tratamento de 48 horas:

- em outras espécies-alvo que não equinos;
- em equinos, se as doses forem inferiores a 20 mg/kg de peso corporal.

Substituir, nos casos em que estão autorizadas dosagens mais baixas, o limite inferior da dose por:

10 mg/kg de peso corporal em bovinos, ovinos, caprinos e suínos;

12 mg/kg de peso corporal em equinos;

20 mg/kg de peso corporal em cães e gatos.

Devem ser mantidas as recomendações posológicas específicas superiores às acima indicadas e os intervalos de dosagem.

3.12 Intervalos de segurança (modelo QRD v9.0)/**4.11 Período (s) de retirada** (modelo QRD v8.2)

Os intervalos de segurança para a carne e as vísceras devem ser alterados do modo seguinte:

[Espécie]

Carne e vísceras: x dias^[1] para a duração do tratamento <3 dias> <3-5 dias>^[2]
y dias^[3] para a duração do tratamento <4-7 dias> <6-7 dias>^[4]

^[1] *intervalo de segurança inicialmente aprovado em dias*

^[2] *duração do tratamento inicialmente aprovada*

^[3] *intervalo de segurança originalmente aprovado em dias + margem de segurança de 2 dias*

^[4] *prolongamento da duração do tratamento de 3 ou 5 dias para 7 dias*

[texto]: *Informações a preencher*

<texto>: *Opções a escolher conforme apropriado*

4.2 Propriedades Farmacodinâmicas (modelo QRD v9.0) /**5.1 Propriedades farmacodinâmicas** (modelo QRD v8.2)

Deve ser acrescentada a redação seguinte a todos os medicamentos veterinários:

As Enterobacteriales, as *Bacteroides fragilis*, a maioria das *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. e *Pseudomonas* spp., bem como a *Staphylococcus* spp. produtora de β -lactamase, são resistentes.

Riscar o que não interessa:

Qualquer bactéria-alvo presente nesta secção, mas não mencionada na indicação.

Eliminar, quando aplicável, os agentes patogénicos seguintes:

Todas as espécies pertencentes à ordem das Enterobacteriales, em particular *Salmonella* spp., *Escherichia coli* e *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., particularmente *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espécies pertencentes ao grupo *Staphylococcus intermedius*, particularmente *S. intermedius* e *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. produtores de β -lactamase.

Substituir, quando aplicável:

«*Staphylococcus aureus* (resistente à penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».

Rever, quando aplicável, a nomenclatura seguinte:

«*Glosseria parasuis*» em vez de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» em vez de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» em vez de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

B. Rotulagem

Embalagem exterior

7. INTERVALOS DE SEGURANÇA (modelo QRD v9.0)/**8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA** (modelo QRD v8.2)

Os intervalos de segurança para a carne e as vísceras devem ser alterados do modo seguinte:

[Espécie]

Carne e vísceras: x dias^[1] para a duração do tratamento <3 dias> <3-5 dias>^[2]
y dias^[3] para a duração do tratamento <4-7 dias> <6-7 dias>^[4]

^[1] intervalo de segurança inicialmente aprovado em dias

^[2] duração do tratamento inicialmente aprovada

^[3] intervalo de segurança originalmente aprovado em dias + margem de segurança de 2 dias

^[4] prolongamento da duração do tratamento de 3 ou 5 dias para 7 dias

[texto]: Informações a preencher

<texto>: Opções a escolher conforme apropriado

Acondicionamento primário

5. INTERVALOS DE SEGURANÇA (modelo QRD v9.0)/**5. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA** (modelo QRD v8.2)

Os intervalos de segurança para a carne e as vísceras devem ser alterados do modo seguinte:

[Espécie]

Carne e vísceras: x dias^[1] para a duração do tratamento <3 dias> <3-5 dias>^[2]
y dias^[3] para a duração do tratamento <4-7 dias> <6-7 dias>^[4]

^[1] intervalo de segurança inicialmente aprovado em dias

^[2] duração do tratamento inicialmente aprovada

^[3] intervalo de segurança originalmente aprovado em dias + margem de segurança de 2 dias

^[4] prolongamento da duração do tratamento de 3 ou 5 dias para 7 dias

[texto]: Informações a preencher

<texto>: Opções a escolher conforme apropriado

C. Folheto Informativo

4. Indicações de utilização (modelo QRD v9.0)/**4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)** (modelo QRD v8.2)

Eliminar, quando aplicável, os agentes patogénicos seguintes:

Todas as espécies pertencentes à ordem das Enterobacteriales, em particular *Salmonella* spp.,
Escherichia coli e *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., particularmente *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Espécies pertencentes ao grupo *Staphylococcus intermedius*, particularmente *S. intermedius* e *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. produtores de β -lactamase.

Riscar o que não interessa:

- Qualquer indicação de Salmonellose.
- «Gurma» em todas as espécies animais-alvo, exceto equinos.
- «Retidas após o parto» em todas as espécies-alvo, exceto equinos.

Substituir, quando aplicável:

- «*Staphylococcus aureus* (resistente à penicilina G)» por «*Staphylococcus aureus*».
- «Retidas após o parto» por «Prevenção de metrite séptica aguda causada pela retenção de membranas fetais» em equinos.

Rever, quando aplicável, a nomenclatura seguinte:

«*Glosserella parasuis*» em vez de «*Haemophilus parasuis*».

«*Mannheimia haemolytica*» em vez de «*Pasteurella haemolytica*».

«*Trueperella pyogenes*» em vez de «*Actinomyces pyogenes*», «*Arcanobacterium pyogenes*»,

«*Corynebacterium pyogenes*».

6. Advertências especiais (modelo QRD v9.0)/12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)
(modelo QRD v8.2)

Advertências especiais: (modelo QRD v9.0)/Advertências especiais para cada espécie-alvo: (modelo QRD v8.2)

Acrescentar os conselhos seguintes a todos os medicamentos veterinários:

Após a absorção, a benzilpenicilina penetra fracamente nas membranas biológicas (p. ex., barreira hematoencefálica), uma vez que é ionizada e pouco solúvel em lípidos. A utilização do medicamento veterinário para o tratamento de meningite ou de infeções do Sistema Nervoso Central (SNC) devido, por exemplo, a *Streptococcus suis* ou *Listeria monocytogenes* pode não ser eficaz. Além disso, a benzilpenicilina penetra fracamente nas células de mamíferos, pelo que este medicamento veterinário pode ter pouco efeito no tratamento de agentes patogénicos intracelulares, como por exemplo, *Listeria monocytogenes*.

Aditar a redação seguinte, conforme aplicável, tendo em conta os agentes patogénicos-alvo autorizados nas espécies-alvo no âmbito de autorizações de introdução no mercado individuais:

Foram comunicados valores de CIM elevados ou perfis de distribuição bimodal que sugerem resistência adquirida para as seguintes bactérias:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. responsável por MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. e *S. suis* em suínos;
- *Fusobacterium necrophorum* responsável por metrite e *Mannheimia haemolytica* (apenas em alguns Estados-Membros), bem como *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* e *Trueperella pyogenes* em bovinos;
- *S. aureus*, estafilococos *coagulase* negativos e *Enterococcus* spp. em cães;
- *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus felis* em gatos.

A utilização do medicamento veterinário pode ter como resultado uma falha de eficácia clínica no tratamento de infeções provocadas por estas bactérias.

7. Eventos adversos (modelo QRD v9.0)/**6. REAÇÕES ADVERSAS** (modelo QRD v8.2)

Aditar, a todos os medicamentos veterinários autorizados para utilização em leitões, a redação seguinte:

Foram observados efeitos tóxicos sistêmicos em leitões jovens, que são transitórios mas podem ser potencialmente letais, especialmente em doses mais elevadas.

8. Dosagem em função da espécie, vias e modo de administração (modelo QRD v9.0)/**8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** (modelo QRD v8.2)

Substitua, em todos os medicamentos veterinários, a recomendação de duração do tratamento atual pela declaração seguinte:

A duração do tratamento é de 3 a 7 dias.

Acrescentar os conselhos seguintes a todos os medicamentos veterinários:

A duração adequada do tratamento deve ser escolhida com base nas necessidades clínicas e na recuperação individual do animal tratado. Deve ser tida em consideração a acessibilidade do tecido-alvo e as características do agente patogénico-alvo.

Eliminar, quando aplicável, qualquer referência a um intervalo de tratamento de 48 horas:

- em outras espécies-alvo que não equinos;
- em equinos, se as doses forem inferiores a 20 mg/kg de peso corporal.

Substituir, nos casos em que estão autorizadas dosagens mais baixas, o limite inferior da dose por:

10 mg/kg de peso corporal em bovinos, ovinos, caprinos e suínos;

12 mg/kg de peso corporal em equinos;

20 mg/kg de peso corporal em cães e gatos.

Devem ser mantidas as recomendações posológicas específicas superiores às acima indicadas e os intervalos de dosagem.

10. Intervalos de segurança (modelo QRD v9.0)/**10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA** (modelo QRD v8.2)

Os intervalos de segurança para a carne e as vísceras devem ser alterados do modo seguinte:

[Espécie]

Carne e vísceras: x dias^[1] para a duração do tratamento <3 dias> <3-5 dias>^[2]
y dias^[3] para a duração do tratamento <4-7 dias> <6-7 dias>^[4]

^[1] intervalo de segurança inicialmente aprovado em dias

^[2] duração do tratamento inicialmente aprovada

^[3] intervalo de segurança originalmente aprovado em dias + margem de segurança de 2 dias

^[4] prolongamento da duração do tratamento de 3 ou 5 dias para 7 dias

[texto]: Informações a preencher

<texto>: Opções a escolher conforme apropriado