

Anexa I
Lista produselor medicinale veterinare autorizate prin procedură națională

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Austria	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaïn Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Austria	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Belgia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Belgia	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Belgia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Belgia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Ovine, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Bulgaria	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Bulgaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Proactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Bulgaria	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, viței, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Croația	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspensija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Cipru	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci (adulti)	Administrare intramusculară
Republica Cehă	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspense	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Republica Cehă	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci, câini	Administrare intramusculară, subcutanată
Republica Cehă	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci (adulti)	Administrare intramusculară
Republica Cehă	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Danemarca	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Danemarca	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Danemarca	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Danemarca	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Estonia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Estonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Estonia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Estonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Finlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Finlanda	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Finlanda	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procaben Vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Finlanda	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Finlanda	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Franța	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Franța	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Franța	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Franța	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai	Administrare intramusculară, intramamar
Germania	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci, câini	Administrare intramusculară
Germania	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Germania	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Germania	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară
Germania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Germania	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Germania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Germania	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Grecia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Grecia	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Grecia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Grecia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Ungaria	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Ungaria	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.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Ungaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Ungaria	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.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Ungaria	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Islanda	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Irlanda	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci	Administrare intramusculară
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Irlanda	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Irlanda	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Italia	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Italia	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	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Italia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Italia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Italia	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Italia	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Italia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Italia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Letonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Letonia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Letonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Letonia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Lituania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Lituania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injecție suspensie galvijams, avims ir kiaulēms	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Lituania	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injecție suspensie	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Luxemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Luxemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Luxemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci (adulti)	Administrare intramusculară
Norvegia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată, intraperitoneală , intrasinovială , și intrauterină
Norvegia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Norvegia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Norvegia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Polonia	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Polonia	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Polonia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată
Polonia	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Polonia	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Polonia	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Polonia	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Polonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Polonia	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre	Administrare intramusculară, subcutanată
Portugalia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Portugalia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Portugalia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Portugalia	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Portugalia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
România	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
România	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
România	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
România	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Republica Slovacă	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Republica Slovacă	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci (adulti)	Administrare intramusculară
Slovenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Slovenia	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	Benzilpenicilină procainică	297,7 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Spania	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Spania	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Spania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Spania	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai de la care nu se obțin produse alimentare , oi, porci	Administrare intramusculară
Spania	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Spania	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension injectable para bovino, ovino y porcino	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Suedia	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, capre, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Suedia	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Suedia	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Suedia	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Suedia	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Țările de Jos	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Porci	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Țările de Jos	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	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	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Benzilpenicilină procainică	300,000 IU/ml	Suspensie injectabilă	Porci, purcei, câini, pisici	Administrare intramusculară
Țările de Jos	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci (> 25 kg)	Administrare intramusculară
Țările de Jos	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Țările de Jos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, oi, porci, câini, pisici	Administrare intramusculară, subcutanată
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, cai, porci	Administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	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	Benzilpenicilină procainică	300 mg/ml	Suspensie injectabilă	Bovine, oi, porci	Administrare intramusculară
Regatul Unit (Irlanda de Nord)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Benzilpenicilină procainică	30% w/v	Suspensie injectabilă	Bovine, porci	Administrare intramusculară, subcutanată

Anexa II
Concluzii științifice și motive pentru modificarea informațiilor referitoare la produs

Rezumat general al evaluării științifice a produselor medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică, ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensii injectabile (vezi Anexa I)

Introducere

benzilpenicilină procainică este o sare de benzilpenicilină care face parte din clasa penicilinelor naturale cu spectru îngust (peniciline sensibile la β -lactamază; categoria D din AMEG). Produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică se folosesc pe scară largă de zeci de ani la bovine, cai, oi, capre, porci, câini și pisici pentru tratamentul unei varietăți de infecții cauzate de bacterii susceptibile la benzilpenicilină și care afectează, de exemplu, sistemul urinar, respirator sau reproducător.

Antibioticele betalactamice, cum este penicilina, împiedică formarea peretelui celular bacterian în creștere activă, împiedicând stadiul final al sintezei peptoglicanului. Penicilinele exercită o acțiune bactericidă, dar provoacă doar liza bacteriilor în creștere. La bacteriile gram-pozitive, β -lactamele nu doar previn încrucișarea peptoglicanului final, ci stimulează și eliberarea de acid lipoteicoic, generând un răspuns sinucigaș prin degradarea peptoglicanului de către autolizine.

În cursul procedurilor descentralizate recente prezentate în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, s-a constatat că durata tratamentului pentru produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică nu este armonizată la nivelul UE.

Germania a observat că, pentru mai multe produse medicinale veterinare autorizate în UE, care conțin benzilpenicilină procainică ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensii injectabile, se recomandă o durată a tratamentului de 1-3 zile sau 3-5 zile, cu o injecție administrată o dată la 24 de ore. Produsele cu benzilpenicilină procainică autorizate prin proceduri „exclusiv” naționale în Germania necesită, preponderent, o durată a tratamentului de cel puțin 3 zile (cu injecție administrată la fiecare 24 de ore) fără o limită superioară. Pentru mai multe produse, se recomandă continuarea tratamentului timp de două zile după apariția semnelor clinice. Această eterogenitate este subliniată și mai mult de produsele medicinale veterinare autorizate pentru o durată maximă a tratamentului de 3, 4 sau 5 zile, în timp ce pentru alte produse medicinale veterinare se impune o durată minimă a tratamentului de 3 sau 4 zile.

Pe baza datelor disponibile, este posibil ca o durată de tratament de 1-3 zile să nu mai fie adecvată pentru tratarea eficientă a tuturor indicațiilor afirmate. Literatura de specialitate publicată (de exemplu, Smith și alții, 1998¹; Scott și alții, 2013²; Ordell și alții, 2016³), care sugerează că durata minimă necesară a tratamentului este de 3 zile, dar că poate fi necesară o durată mai lungă a tratamentului, aprofundează preocuparea că o durată a tratamentului mai mică de 3 zile ar putea fi insuficientă. Acest lucru este susținut și de faptul că benzilpenicilina este o substanță antimicrobiană dependentă de timp, adică factorul declanșator pentru analiza farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) este $\%T > CMI$ [fracție de timp peste concentrația minimă inhibitorie (CMI), perioada de timp în care concentrația depășește CMI a bacteriilor-țintă].

În plus, mai multe publicații subliniază că ar putea fi necesară o durată a tratamentului cu benzilpenicilină procainică de cel puțin 5 zile, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor cauzate de

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

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

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

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

Prin urmare, Germania a considerat că este important ca durata tratamentului să fie suficient de lungă pentru a asigura utilizarea eficientă a produselor medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică drept substanță activă unică și pentru a evita un risc inutil de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene.

Pe de altă parte, Germania a considerat, de asemenea, că este necesar să se limiteze durata maximă a tratamentului la minimul necesar din punct de vedere terapeutic, pentru a evita orice expunere inutilă a animalelor la antibiotice, a reduce riscul de reacții adverse, a evita un risc inutil de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene și a preveni orice pătrundere inutilă a penicilinei în mediu, ceea ce ar genera un risc evitabil de expunere atât în cazul mediului, cât și al consumatorului.

În concluzie, Germania a considerat că este necesară o reexaminare a regimului de dozare (adică a dozei și duratei tratamentului la fiecare specie țintă) pentru produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică ca substanță activă unică, prezentată sub formă de suspensii injectabile, pentru a se asigura o utilizare sigură și eficientă a acestor produse medicinale veterinare și a se evita un risc inutil de dezvoltare a rezistenței, pentru mediu și pentru consumator.

Rezumat general al evaluării științifice

Pentru evaluarea de către Comitetul pentru produse medicinale veterinare a regimului de dozare, a fost necesar să se analizeze încă două aspecte: intervalul de dozare (care este corelat cu doza și care este foarte relevant pentru un antimicrobian ca penicilina, a cărui eficacitate este dependentă de timp raportat la CMI) și agenții patogeni țintă pentru care regimul de dozare trebuie să fie adecvat.

O serie de deținători ai autorizațiilor de comercializare au prezentat date preclinice și clinice care constituie obiectul dreptului de proprietate, date privind susceptibilitatea agenților patogeni țintă la benzilpenicilină procainică, modele farmacocinetice/farmacodinamice, precum și literatura științifică publicată care argumentează regimurile de dozare, indicațiile și orice impact asupra dezvoltării rezistenței la antimicrobiene, a siguranței animalelor țintă, a mediului și a consumatorului.

Întrucât produsele vizate sunt autorizate de o perioadă lungă (începând din anii 1960) sau sunt medicamente generice, datele disponibile au fost insuficiente și deseori datate. Dat fiind caracterul limitativ al datelor disponibile (studii de teren, precum și studii de stabilire a dozei și de confirmare a dozei), CVMP a trebuit să-și întemeieze evaluarea privind eficacitatea benzilpenicilinei procainice preponderent pe setul de date preclinice (în special datele farmacodinamice și farmacocinetice). Evaluarea a constat în patru etape:

1. În prima etapă s-a adoptat o abordare simplificată pentru a preselecția bacterii țintă și indicații într-o măsură rezonabilă. Concentrațiile plasmatice maxime obținute din studiile farmacocinetice au fost utilizate ca valori reprezentative pentru a estima dacă ar putea fi suficient de mari concentrațiile de penicilină obținute pentru a acoperi valorile CMI (și anume, $C_{\max} > \text{CMI}$). În consecință, s-a propus eliminarea din indicații a bacteriilor țintă care nu sunt acoperite de $C_{\max} > \text{CMI}$. Atunci când valorile CMI ridicate sau profilurile de distribuție bimodală au sugerat rezistența dobândită în cazul anumitor bacterii, acești patogeni țintă au fost păstrați în indicații, dar

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

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

⁶Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (SUA), ediția 4: p. 383-386, 1999.

⁷Kunesh J. Swine Erysipelas in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (SUA), ediția 4: p. 395-396, 1999.

s-a propus includerea unei atenționări corespunzătoare în secțiunea 3.4 (modelul QRD v.9)/4.4 (modelul QRD v.8.2) din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și secțiunea corespunzătoare din prospect.

2. Apoi, pentru a evalua doza și intervalele de tratament, abordarea adoptată a presupus utilizarea unui prag al concentrației plasmatice de 0,06 µg/ml, indicând cei mai susceptibili agenți patogeni țintă care au trebuit să fie acoperiți de un procent minim de 50% din intervalul de dozare (50% T > CMI). Această abordare a fost utilizată pentru a defini dozele minime și intervalele maxime de tratament care elimină acele strategii de tratament care ar putea să eșueze chiar și la cele mai susceptibile bacterii.
3. În etapa a treia, pentru a determina durata tratamentului, abordarea adoptată s-a bazat preponderent pe principiile generale și pe modul de acțiune al benzilpenicilinei procainice. S-au luat în considerare și puținele studii clinice disponibile, literatura științifică publicată și datele disponibile din medicina umană. S-a propus o durată minimă și maximă armonizată a tratamentului, care să echilibreze obiectivul de a asigura un tratament eficient pentru multitudinea de indicații și riscul de dezvoltare a rezistenței, luând în considerare, de asemenea, principiile utilizării prudente.
4. În sfârșit, pe baza modificărilor propuse pentru lista de indicații, regimul de dozare și durata tratamentului, au fost emise considerații cu privire la o perioadă de așteptare adecvată pentru speciile de la care se obțin produse alimentare, la impactul potențial asupra siguranței animalelor țintă și la evaluarea riscului pentru mediu pe care îl prezintă produsele vizate. De asemenea, s-a luat în considerare impactul potențial asupra riscului de dezvoltare a rezistenței.

Indicații

Principalele surse de informații utilizate pentru evaluarea eficacității benzilpenicilinei procainice în ceea ce privește indicațiile aprobate ale produsului în cadrul acestei proceduri de sesizare au constat în date preclinice, cum ar fi date CMI *in vitro* și concentrațiile plasmatice de penicilină în urma injecțiilor cu benzilpenicilină procainică, așa cum au fost furnizate de diferiți deținători ai autorizațiilor de comercializare.

Pentru mai mulți agenți patogeni țintă, datele CMI furnizate au indicat o susceptibilitate scăzută sau o potențială rezistență (microbiologică) la benzilpenicilină. Acest lucru se reflectă în valorile CMI crescute sau în profilurile de distribuție bimodală care sugerează o rezistență dobândită, ceea ce poate determina lipsa eficacității clinice în tratamentul cu benzilpenicilină. Acest lucru este valabil pentru *Fusobacterium necrophorum*, care cauzează metrită, *Mannheimia haemolytica* (cu excepția izolatelor de origine finlandeză), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* la bovine; *Staphylococcus* spp. care cauzează MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. și *S. suis* la porci; *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi și *Enterococcus* spp. la câini; și *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus felis* la pisici. În rapoarte de caz au fost identificați alți agenți patogeni țintă cu valori CMI crescute și, deci, se suspectează existența unor subpopulații rezistente pentru *Actinobacillus lignosilis* și *Trueperella piogenes* la bovine. CVMP a recomandat ca agenții patogeni țintă cu valori crescute ale CMI sau cu profiluri de distribuție bimodală care sugerează rezistența dobândită să fie păstrate în indicații, dar s-a propus includerea unei atenționări cu titlu de recomandare în secțiunea 3.4 din RCP (modelul QRD v9.0)/4.4 (modelul QRD v8.2).

Ordinul Enterobacterales, în special *Salmonella* spp., *Escherichia coli* și *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, majoritatea *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. și *Pseudomonas* spp., în special *Pseudomonas aeruginosa*, precum și *Staphylococcus* spp. producătoare de beta-lactamază, sunt în mod inerent rezistente la benzilpenicilină. Prin urmare, CVMP a recomandat eliminarea acestor agenți patogeni din toate indicațiile, fiind incluse informații corespunzătoare în secțiunea de farmacodinamie [secțiunea 4.2 din RCP (modelul QRD v9.0)/5.1 (modelul QRD v8.2)].

S-au raportat profiluri de distribuție monomodale cu valori CMI foarte mari în cazul *B. bronchiseptica*, grupa *Staphylococcus intermedius*, în special *S. intermedius* și *S. pseudintermedius*. Întrucât acest lucru sugerează rezistența întregii populații, este foarte probabil ca acești agenți patogeni țintă să nu poată fi tratați în mod eficace cu benzilpenicilină și, prin urmare, CVMP a recomandat ca și aceștia să fie eliminați din indicații.

Din cauza capacității reduse a penicilinei de a pătrunde în spațiul intracelular, nu este de așteptat ca aceasta să fie prezentă în celulele mamiferelor la concentrațiile relevante, pentru a putea trata infecții cauzate de *Rickettsia* spp., care sunt bacterii gram-negative cu habitat obligatoriu intracelular. Prin urmare, CVMP a recomandat ca *Rickettsia* spp. să fie, de asemenea, eliminată din indicații.

Referitor la bacteriile fără habitat obligatoriu intracelular, precum și la infecțiile sistemului nervos central, CVMP a recomandat includerea unei atenționări în secțiunea 3.4/4.4 din RCP: „După absorbție, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a membranelor biologice (de exemplu, bariera hematoencefalică) deoarece este ionizată și greu solubilă în lipide. Este posibil ca utilizarea acestui produs pentru tratarea meningitei sau a infecțiilor de la nivelul SNC cauzate, de exemplu, de *Streptococcus suis* sau de *Listeria monocytogenes* să nu fie eficace. În plus, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a celulelor mamiferelor și, prin urmare, este posibil ca acest produs să aibă un efect redus în tratarea agenților patogeni intracelulari, de exemplu *Listeria monocytogenes*.”

În ultimul rând, CVMP a recomandat revizuirea tuturor indicațiilor în conformitate cu nomenclatura actuală a bacteriilor, precum și eliminarea mențiunilor „gurmă” (infecție cu *Streptococcus equi*) și „reținute după naștere” pentru toate speciile țintă, cu excepția cailor, deoarece acestea apar numai la cai. În plus, sintagma „reținute după naștere”, la cai, trebuie înlocuită cu „prevenirea metritei septice acute cauzate de membranele fetale reținute” pentru a reflecta terminologia actuală.

Posologie și intervalul de tratament

Există o varietate de doze aprobate, respectiv de intervale de dozare, pentru benzilpenicilină procainică la diferite specii țintă de animale. Dozele variază de la un minim de aproximativ 5 mg/kg greutate corporală la bovine și cai, 6 mg/kg greutate corporală la porci, 7 mg/kg greutate corporală la oi, câini și pisici și, respectiv, 10 mg/kg greutate corporală la capre, până la un maxim de aproximativ 60 mg/kg greutate corporală la toate speciile de animale țintă.

Deși majoritatea produselor care fac obiectul acestei sesizări sunt autorizate pentru intervale de tratament de 24 de ore, există patru produse medicinale veterinare autorizate pentru un interval de tratament de 24 sau 48 de ore. Aceste produse sunt denumite în continuare „cu durată scurtă de acțiune”. În plus, există câteva produse care conțin benzilpenicilină procainică cu durată lungă de acțiune autorizate pentru bovine și porci, care prevăd repetarea tratamentului după 72 de ore, dacă animalele nu se vindecă în acest interval. Aceste produse medicinale veterinare au fost incluse în evaluare și, când a fost posibil, s-au tras concluzii privind posologia. Însă, dacă nu se prevede altfel în mod explicit, calculele și explicațiile se referă la produsele care nu au ca efect o acțiune de lungă durată.

În general, datele clinice privind eficacitatea au fost limitate și niciunul din deținătorii unei autorizații de comercializare nu a prezentat date legate de studii privind justificarea dozei, care constituie obiectul dreptului de proprietate. Cu toate acestea, mai mulți deținători ai unei autorizații de comercializare au abordat la nivel de importanță critică, în răspunsurile lor, regimurile de dozare aprobate, iar câțiva au furnizat modele farmacocinetice/farmacodinamice pentru speciile de animale țintă pentru care au fost disponibile date suficiente, și anume bovine și porci.

Pentru benzilpenicilina ca antibiotic dependent de timp, valoarea $T > CMI$ este parametrul PK/PD cel mai bine corelat cu eficacitatea clinică. În funcție de bacteriile țintă și în conformitate cu literatura de

specialitate publicată (Toutain și alții, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak și alții, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal și alții, 2021¹¹), nivelurile plasmatice trebuie să depășească CMI pentru 50-70% din intervalul de dozare.

Trebuie precizat însă că utilizarea $T > CMI$ pentru 50-70% din intervalul de dozare ca unic criteriu nu este adecvată pentru a asigura eficacitatea dozelor și intervalelor actuale în ceea ce privește indicațiile aprobate și agenții patogeni țintă. Pe de o parte, există deficiențe ale metodologiei în sine (de exemplu, lipsa concentrațiilor în țesuturile țintă, efectul de partiționare) și probleme în ceea ce privește calitatea datelor disponibile (de exemplu, metode analitice învechite, lipsa factorilor de conversie). Pe de altă parte, lipsesc, cel puțin parțial, puncte de date necesare pentru mai multe doze și specii de animale țintă. În plus, valorile CMI lipsesc pentru mai mulți agenți patogeni țintă incluși în lista de indicații.

Motive similare au împiedicat, de asemenea, adaptarea abordării bazate pe modelare, prezentate de unul dintre deținătorii unei autorizații de comercializare

Pe scurt, întrucât stabilirea unui interval de dozare nu era fezabilă, CVMP a putut doar să definească dozele minime și intervalele maxime de tratament care ar elimina strategiile de tratament susceptibile să eșueze chiar și în cazul bacteriilor cele mai sensibile, pentru a reduce riscul de eșec al tratamentului din cauza dozării insuficiente. Prin urmare, abordarea aplicată a utilizat un prag al concentrației plasmatice de 0,06 $\mu\text{g/ml}$, reprezentativ pentru cei mai susceptibili agenți patogeni țintă. Această valoare a fost propusă de diferiți deținători ai autorizației de comercializare și fundamentată prin trimitere la date și la literatura de specialitate, fiind considerată acceptabilă de către CVMP. Acesta ar trebui să fie acoperit de un procent minim de 50% din intervalul de dozare (50% $T > CMI$). Deși aceste doze minime și intervalele maxime de tratament sunt definite pe baza considerațiilor farmacocinetice/farmacodinamice, acestea au fost verificate încrucișat, pentru această analiză, cu toate datele clinice disponibile, pentru a confirma că acestea nu au demonstrat eficacitatea pentru o doză mai mică decât doza minimă propusă la oricare dintre speciile țintă sau pentru un interval de tratament mai lung decât cele propuse.

Pe baza datelor farmacocinetice pentru diferitele doze și intervale de tratament menționate anterior, comitetul a recomandat următoarele doze minime și intervale maxime de tratament pentru produsele cu benzilpenicilină procainică cu durată scurtă de acțiune pentru diferitele specii de animale țintă:

Specii de animale țintă	Doza minimă	Intervalul maxim de dozare
Bovine, oi, capre, porci	10 mg/kg	24 de ore
Cai	12 mg/kg	24 de ore
	20 mg/kg	48 de ore
Câini, pisici	20 mg/kg	24 de ore

De asemenea, comitetul a recomandat ca, pentru produsele medicinale veterinare autorizate pentru un interval de tratament de 24 de ore, precum și pentru un interval de 48 de ore, opțiunea de a prelungi intervalul de tratament la 48 de ore să fie eliminată pentru alte specii țintă decât caii. Datele farmacocinetice/farmacodinamice prezentate, precum și datele clinice au sugerat că un interval de

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

⁹ Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis. Iulie 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. Septembrie 2016; 38(9):1930-47.

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

dozare de 24 de ore și de 48 de ore ar trebui să fie eficiente în tratamentul cailor, cu condiția să se administreze, o dată la 48 de ore, o doză minimă de 20 mg/kg greutate corporală la animalele tratate.

În cele din urmă, în ceea ce privește formulările cu durată lungă de acțiune, pe baza studiilor de eficacitate și a studiilor farmacocinetice disponibile, nu există dovezi care să ducă la presupunerea că un interval între doze de 72 de ore în legătură cu o doză de 20 mg/kg greutate corporală ar fi insuficient la bovine și porci. Prin urmare, regimurile lor de dozare rămân neschimbate.

Durata tratamentului

Duratele de tratament autorizate pentru produsele care conțin benzilpenicilină procainică, vizate de această procedură de sesizare, au variat între o zi și o limită superioară nedeterminată. În plus, în mai multe RCP-uri, durata declarată a tratamentului a părut a fi neconcludentă și au existat, de asemenea, produse medicinale veterinare pentru care aceasta nu a fost specificată în mod explicit.

Nu au fost prezentate date preclinice, iar datele clinice prezentate au fost foarte limitate pentru a fundamenta orice durată a tratamentului pentru benzilpenicilina procainică.

Se presupune că durata necesară pentru tratarea unei boli cu o anumită substanță activă nu diferă foarte mult de la un produs la altul, prin aceeași cale de administrare. Astfel, întrucât indicațiile produselor vizate de această procedură de sesizare sunt adesea similare, se consideră că este rezonabilă armonizarea duratei tratamentului pentru toate produsele. Având în vedere lista lungă de boli și agenți patogeni țintă pentru care este autorizată administrarea de benzilpenicilină procainică, dar și indicațiile generale și foarte nespecifice, CVMP a considerat că este necesar să se specifice o durată de tratament. Un interval de timp permite medicului veterinar responsabil să adapteze durata tratamentului în funcție de nevoile clinice și de recuperarea individuală într-un caz specific. În plus, acesta asigură faptul că spectrul larg de agenți patogeni pentru care este autorizată benzilpenicilina procainică poate fi tratat în mod adecvat, inclusiv agenți patogeni foarte susceptibili și infecții ușoare care ar putea necesita o durată mai scurtă a tratamentului, precum și infecții mai puțin susceptibile și mai severe sau cronice care ar putea necesita un tratament mai lung.

Atunci când a analizat limitele inferioare și superioare adecvate ale duratei tratamentului, CVMP a luat în considerare următoarele principii generale. Având în vedere că benzilpenicilina este un antibiotic dependent de timp [și anume, activitatea antibacteriană se corelează cu timpul în care concentrația antibioticului în formă „liberă” (nelegată) se menține peste concentrația minimă inhibitorie ($fT > CMI$) a agentului patogen] cu un mod de acțiune lent, duratele insuficiente ale tratamentului pot determina eșecul tratamentului. La rândul său, acest rezultat poate mări riscul de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene, în primul rând, din cauza presiunii de selecție asupra populației (populațiilor) bacteriene supraviețuitoare expuse la penicilină și, în al doilea rând, din cauza probabilității crescute de reluare a tratamentului cu antimicrobiene. Pe de altă parte, prelungirea inutilă a duratei tratamentului poate duce la creșterea riscului de evenimente adverse, poate determina creșterea gradului de pătrundere a antimicrobienelelor în mediu și poate mări riscul de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene. În plus, pentru siguranța consumatorilor, este necesară o limită superioară a duratei tratamentului.

Pe baza considerațiilor privind modul de acțiune al benzilpenicilinei procainice și a datelor disponibile, CVMP a propus o limită inferioară de 3 zile, deoarece nu există dovezi clinice că un tratament mai scurt cu benzilpenicilină este eficient pentru o indicație. În plus, un tratament de minimum 3 zile corespunde cu cele 72 de ore sugerate de unii deținători ai autorizației de comercializare

În afară de această limită inferioară de 3 zile, CVMP a considerat că o limitare la 7 zile a duratei maxime a tratamentului reprezintă cel mai bun echilibru între necesitatea de a trata infecțiile ușoare, acute și moderate până la severe până la rezolvarea completă și luarea în considerare a unei eficacități reduse în infecțiile cronice.

Este important de subliniat că, deși se propune o limită superioară de 7 zile, medicul veterinar responsabil este cel care are libertatea (de decizie clinică) de a opri un tratament mai devreme (de exemplu, după 3 sau 5 zile), dacă starea clinică a animalului o permite. Pentru a aborda preocupările legate de faptul că produsele sunt utilizate timp de 7 zile, în mod nediscriminatoriu, în practică, medicul veterinar responsabil ar trebui să primească indicații cu privire la durata adecvată a tratamentului. Astfel, CVMP a recomandat adăugarea de indicații în secțiunea 3.9 din RCP (modelul QRD v9.0)/4.9 (modelul QRD v8.2).

Cât privește puținele produse care conțin benzilpenicilină procainică cu durată lungă de acțiune, vizate de această sesizare, CVMP a propus o durată de tratament de 1 sau 2 aplicări, cu un interval de tratament de 72 de ore. Această durată a tratamentului corespunde celor 3-7 zile propuse pentru produsele care conțin benzilpenicilină procainică cu durată scurtă de acțiune deoarece formulările cu acțiune de lungă durată asigură, în medie, niveluri plasmatice suficiente timp de aproximativ 72 de ore.

Impactul asupra perioadelor de așteptare

Durata tratamentului poate avea un impact asupra perioadei de așteptare. Prin urmare, pentru acele produse în cazul cărora se recomandă o durată maximă mai mare a tratamentului, s-a considerat necesară reevaluarea consecințelor posibile în cazul perioadei de așteptare. Prin urmare, pentru acele produse în cazul cărora nu se consideră necesară ajustarea duratei tratamentului, nu s-a considerat necesară reevaluarea perioadelor de așteptare, care rămân așa cum au fost autorizate.

Studiile disponibile privind depleția reziduurilor sunt eterogene în ceea ce privește calitatea lor generală, dozele aplicate (6-30 mg de benzilpenicilină procainică/kg greutate corporală), duratele tratamentului (1-5 zile consecutive la intervale de 24 de ore și de două ori într-un interval de 72 de ore în cazul unui produs cu durată lungă de acțiune), conceptele studiilor și metodele de testare analitice utilizate. În plus, concluziile privind stabilirea perioadelor de așteptare, desprinse din aceste date diferă în cazul produselor identice autorizate în diferite state membre, de exemplu, din cauza adăugării unor intervale de siguranță diferite. Deși perioadele de așteptare autorizate în prezent au fost stabilite pe baza unor date susceptibile a nu îndeplini așteptările actuale în materie de reglementare, aceste perioade de așteptare nu sunt puse sub semnul întrebării, deoarece nu a fost identificată nicio indicație a unui risc pentru consumator în toți acești mulți ani de când aceste produse sunt pe piață.

Pentru produsele a căror doză a fost ajustată, în lipsa unui pachet de date standard pentru stabilirea unor perioade de așteptare sigure în cazul produselor individuale care fac obiectul acestei proceduri de sesizare, CVMP a trebuit să ia în considerare alte abordări, pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Extrapolarea perioadelor de așteptare între diferite produse poate fi avută în vedere numai dacă diferențele între formulări, dar și mărimea particulelor și eventualele diferențe la nivel de cristalizare, sunt comparate și analizate cu atenție, ceea ce nu a fost posibil în această procedură de sesizare.

S-au luat în considerare modelele farmacocinetice/farmacodinamice și cele farmacocinetice pe bază fiziologică (PBPK); însă, CVMP nu a considerat că metodele de modelare disponibile sunt adecvate pentru stabilirea unor noi perioade de așteptare în cazul acestei proceduri de sesizare.

Întrucât niciuna din abordările descrise mai sus nu a fost considerată adecvată pentru stabilirea unor perioade de așteptare actualizate, CVMP și-a întemeiat decizia pe principiile farmacocinetice și pe cunoștințele despre proprietățile substanței benzilpenicilină procainică, fundamentată de totalitatea datelor disponibile.

Pe scurt, dovezile disponibile nu indică o acumulare sistemică a benzilpenicilinei procainice după injectări repetate. Cu toate acestea, date fiind caracterul limitativ al datelor și incertitudinea rezultată, CVMP a considerat că este prudent să se adauge un interval de siguranță la perioadele de așteptare

autorizate în prezent pentru a garanta siguranța consumatorului. Prin urmare, la perioadele de așteptare aprobate trebuie adăugat un interval de siguranță de 2 zile în cazul produselor a căror durată maximă de tratament va fi prelungită de la 3 sau 5 zile la 7 zile. În acest sens, ar trebui subliniat că perioadele de așteptare aprobate au fost considerate sigure pentru posologia autorizată – acest lucru este susținut și de faptul că nu s-au raportat semnale către statele membre ale UE cu privire la încălcări semnificative ale nivelurilor de reziduuri de penicilină în produsele alimentare ca urmare a utilizării produselor medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică, așa cum au fost autorizate. Prin urmare, intervalul de siguranță este o măsură de precauție suplimentară.

Cât privește laptele, CVMP a concluzionat că datele disponibile pentru o perioadă de tratament de până la 5 zile au demonstrat că, după a doua zi, apar în lapte concentrațiile de penicilină „în regim staționar”. Deci, nu se preconizează o creștere a concentrațiilor reziduale de penicilină în lapte în cazul unei durate de tratament de până la 7 zile la aceeași doză, iar perioadele de așteptare pentru lapte nu trebuie modificate pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Impactul asupra siguranței mediului

CVMP a actualizat calculul concentrației previzionate din sol pentru a reflecta perioada de tratament de 7 zile propusă pentru bovine, porci și oi (panarițiu), utilizând valorile și calculele implicate din Ghidul CVMP privind evaluarea impactului asupra mediului al produselor medicinale veterinare, cu susținerea orientărilor GL6 și GL38 din VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

La majoritatea dozelor autorizate, valoarea PECsoil pentru bovine și porci, precum și pentru panarițiu la oi depășește limita de acțiune de 100 µg/kg. Aceasta este concentrația la care se consideră în orientările din VICH că există un risc potențial pentru mediu și la care se inițiază o evaluare experimentală a riscului de mediu de faza II. Întrucât nu este disponibilă o evaluare de faza II, nu s-a putut formula o concluzie privind riscul (sau absența riscului) benzilpenicilinei procainice pentru mediu când este utilizată la bovine și porci, precum și pentru panarițiu la oi. Cu toate acestea, unele produse care fac obiectul acestei sesizări sunt deja autorizate cu o durată de tratament de 7 zile sau mai mult. Deci, creșterea duratei tratamentului pentru produsele rămase la 7 zile nu ar face decât să ducă, în practică, la aceleași riscuri potențiale pentru mediu care sunt asociate în prezent utilizării la bovine, porci sau oi (numai panarițiu), ca urmare a utilizării produselor deja autorizate, care au durată de tratament de 7 zile.

CVMP a remarcat că produsele existente având o durată a tratamentului de 7 zile și mai mare au fost autorizate inițial înainte de a se materializa necesitatea unei evaluări a riscurilor pentru mediu în conformitate cu orientările din VICH și este puțin probabil să se fi evaluat riscul potențial pentru mediu ca urmare a utilizării acestor produse. Evaluarea riscului pentru mediu în cazul produselor autorizate nu a făcut însă obiectul acestei proceduri de sesizare și nu s-a identificat nicio dovadă concretă a riscului pentru mediu în cazul produselor existente care au fost deja autorizate cu durata tratamentului de 7 zile.

Nici pentru cai și capre și nici pentru majoritatea indicațiilor pentru oi nu este necesară o evaluare suplimentară a riscurilor, indiferent de durata tratamentului, dată fiind presupunerea că sunt tratate doar animale individuale și, prin urmare, expunerea mediului este limitată.

Nici pentru pisici și câini nu se consideră necesară o evaluare a riscurilor pentru mediu.

Impactul asupra siguranței animalelor țintă

Deținătorii autorizațiilor de comercializare au prezentat un set de date comparabil de mare privind siguranța animalelor țintă și toleranța locală, inclusiv studii privind siguranța animalelor țintă și studii combinate care investighează farmacocinetica și/sau reziduurile și toleranța locală pentru toate speciile de animale țintă, cu excepția caprelor.

Pe lângă faptul că au furnizat date care constituie obiectul dreptului de proprietate, majoritatea deținătorilor unei autorizații de comercializare au făcut trimitere și la literatura de specialitate publicată și au prezentat un rezumat cuprinzător care abordează potențialele motive de îngrijorare privind siguranța animalelor țintă. Pe scurt, în pofida lipsei studiilor privind toxicitatea pentru reproducere, este bine documentat că benzilpenicilina procainică nu este nici embriotoxică, nici mutagenă, nici cancerigenă. În plus, conform literaturii de specialitate publicate, pe lângă reacțiile locale la locul injectării, orice alte reacții adverse sunt foarte rare, iar cele câteva efecte cunoscute intră preponderent în sfera complexului de hipersensibilitate, incluzând orice tip de reacție alergică, de exemplu detresa respiratorie, edemul sau urticaria.

În ansamblu, pe baza studiilor prezentate, CVMP a concluzionat că efectele adverse sistemice sunt foarte rare și că benzilpenicilina procainică prezintă o marjă largă de siguranță. Reacțiile la locul injectării au apărut la diferite specii de animale țintă, dar au fost preponderent ușoare și tranzitorii.

În ceea ce privește impactul modificărilor sugerate cu privire la siguranța animalelor țintă, se pot concluziona următoarele:

Orice modificări propuse și eliminarea indicațiilor sau a agenților patogeni țintă nu ar viza siguranța animalelor țintă.

Aplicarea unei doze minime de 10, 12 sau 20 mg/kg greutate corporală la diferitele specii de animale țintă nu ar prezenta niciun motiv de îngrijorare privind siguranța animalelor țintă.

Studiile disponibile privind siguranța animalelor țintă au vizat injecții unice de până la 40 mg/kg și administrări repetate de 30 mg/kg greutate corporală la bovine, administrări repetate de 30 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 5 zile la oi și de 60 mg/kg pe parcursul a 5 zile la porci, câini și pisici, fără reacții adverse sau fără reacții adverse majore. În cazul cailor, studiile privind siguranța animalelor țintă au vizat administrări repetate de până la 60 mg/kg pe parcursul a 5 zile, fiind raportate doar reacții adverse ușoare și tranzitorii pentru această doză.

Intervalele de tratament de 24 de ore pentru produsele medicinale veterinare cu durată scurtă de acțiune la toate speciile de animale țintă, precum și de 72 de ore pentru formulările de benzilpenicilină procainică cu durată lungă de acțiune la bovine și porci, au fost acoperite de datele disponibile privind siguranța animalelor țintă.

Aplicarea unui tratament cu durată de 3-7 zile nu a fost considerată a prezenta vreun motiv de îngrijorare privind siguranța animalelor țintă. Pe de o parte, este foarte puțin probabil ca administrarea unui produs medicinal veterinar timp de 7 zile să cauzeze reacții adverse severe, întrucât în studiile care au vizat administrarea unei doze duble într-o perioadă de 5 zile nu s-au raportat reacții adverse. Pe de altă parte, unele produse medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică sunt autorizate, de mai multe decenii, pentru o durată de tratament de 7 zile și mai mare, fără ca rapoartele de farmacovigilență să evidențieze riscuri disproporționate semnificative.

Nici durată tratamentul, nici doza nu pare să afecteze siguranța la locul injectării, întrucât aceste reacții locale pot apărea deja după prima injecție și nu au legătură cu doza administrată. Acest lucru a fost demonstrat în două studii pe bovine, cu volumul injectat per loc de injectare limitat la 20 ml, în care reacțiile locale au apărut la animalele tratate cu 20 mg/kg care au primit preponderent 1 sau 2 injecții, precum și la animalele tratate cu 40 mg/kg care au primit preponderent 3 sau 4 injecții.

Cu toate acestea, pentru a ține seama de efectele toxice sistemice la purci, care sunt tranzitorii, dar care pot fi considerate potențial letale, în special la doze mai mari, CVMP a recomandat includerea unei atenționări corespunzătoare în secțiunea 3.6 din RCP (modelul QRD v9.0)/4.6 (modelul QRD v8.2) și în secțiunea corespunzătoare din prospect.

Impactul asupra riscului de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene

Introducerea atenționărilor privind situația de susceptibilitate a agenților patogeni țintă în informațiile referitoare la produs și eliminarea agenților patogeni țintă rezistenți în urma recomandărilor formulate mai sus vor avea un impact pozitiv asupra riscului de dezvoltare a RAM. Atenționarea, în informațiile referitoare la produs, cu privire la anumiți agenți patogeni care se află deja într-o situație de susceptibilitate precară, în cazul cărora utilizarea benzilpenicilinei procainice ar putea culmina cu o lipsă de eficacitate clinică, va sprijini medicii veterinari în luarea deciziilor de tratament în conformitate cu principiul utilizării prudente.

Introducerea unei limite inferioare a dozei, pe baza abordării explicate în detaliu, în capitolul privind dozarea și intervalul de tratament contribuie la reducerea riscului de dezvoltare a RAM. Eliminarea dozelor care sunt sub pragurile individuale pentru care nu s-a demonstrat eficacitatea, chiar și pentru cei mai susceptibili agenți patogeni țintă din diferitele specii țintă, ar reprezenta o îmbunătățire semnificativă în ceea ce privește riscul RAM.

În plus, eliminarea intervalelor de tratament de 48 de ore pentru speciile țintă, altele decât caii, reprezintă o îmbunătățire suplimentară în reducerea riscului RAM. Prin asigurarea unor intervale adecvate de dozare, este mai probabilă atingerea unor concentrații relevante în țesuturi, peste CMI, pentru o perioadă de timp suficient de lungă.

Se consideră că riscul de dezvoltare a rezistenței este redus dacă se aplică o durată a tratamentului de 3-7 zile. În primul rând, riscul de dezvoltare a RAM în urma eșecului tratamentului din cauza duratei insuficiente a tratamentului ar fi redus la minimum. De asemenea, s-ar evita aplicarea tratamentelor prelungite peste 7 zile, care favorizează mai mult pătrunderea antimicrobienelor în mediu și, de exemplu, în ape uzate, ceea ce favorizează dezvoltarea rezistenței. În plus, tratamentul prelungit care se impune din cauza susceptibilității reduse a agenților patogeni tratați favorizează dezvoltarea RAM, așadar durata tratamentului ar trebui întotdeauna limitată la minimumul necesar.

Raportul beneficiu-risc

Beneficiul terapeutic direct

Benzilpenicilina este un antibiotic de primă linie cu spectru îngust, aparținând categoriei D din AMEG. Este cel mai activ împotriva bacteriilor gram-pozitive și are o activitate limitată împotriva bacteriilor gram-negative. Produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică și care sunt vizate de această sesizare se folosesc de zeci de ani la bovine, cai, oi, capre, porci, câini și pisici pentru a trata în mod eficace o varietate de infecții cauzate de bacterii susceptibile la benzilpenicilină, care afectează sistemele a diferite organe.

Beneficii suplimentare

Produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică sunt bine tolerate, cauzând în principal doar reacții locale ușoare, la locul injectării, și fără evenimente adverse sistemice grave la animalele țintă.

Rezistența antimicrobiană la benzilpenicilină este bine descrisă. Cu toate acestea, există mai mulți agenți patogeni țintă, în special bacterii gram-pozitive, care rămân susceptibili la benzilpenicilină.

Evaluarea riscurilor

Calitatea și siguranța utilizatorilor nu au fost incluse în obiectul acestei proceduri de sesizare și, prin urmare, nu au fost evaluate în mod specific.

Pentru unele produse implicate în această procedură de sesizare, s-a identificat un risc care indică un regim de dozare necorespunzător, și anume doze prea mici, durate de tratament prea scurte și prea lungi și intervale de tratament prea lungi în raport cu indicațiile lor.

Riscul unui regim de dozare necorespunzător este interconectat cu un risc crescut de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene. În ceea ce privește acest ultim risc menționat, anumiți agenți patogeni țintă au fost recunoscuți ca prezentând o rezistență dobândită, o susceptibilitate scăzută sau chiar o rezistență inerentă.

În plus, s-au identificat indicații care nu sunt în concordanță cu cunoștințele științifice actuale.

În afară de efectele toxice sistemice la purcei, nu s-au identificat alte riscuri în ceea ce privește sănătatea animalelor țintă.

S-a identificat un risc potențial pentru siguranța consumatorilor în ceea ce privește perioadele de așteptare în cazul acelor produse pentru care durata tratamentului este prelungită până la 7 zile.

Pentru produsele utilizate la pisici, câini, cai și capre, precum și pentru majoritatea indicațiilor pentru oi, expunerea mediului este scăzută și, prin urmare, nu se preconizează niciun risc pentru mediu. Din cauza unei expuneri mai mari, teoretic ar putea exista un risc potențial pentru mediu în cazul produselor utilizate la bovine și porci, precum și pentru panarițiu la oi.

Măsuri de gestionare sau de reducere la minimum a riscurilor

Riscurile legate de eficacitate și dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene vor fi atenuate prin ajustarea limitei minime de dozare la 10 mg/kg greutate corporală la bovine, oi, capre și porci, la 12 mg/kg greutate corporală la cai și la 20 mg/kg greutate corporală la câini și pisici, precum și prin eliminarea intervalelor de dozare de 48 de ore la toate speciile de animale țintă, cu excepția cailor, și, la cai, dacă dozele sunt sub 20 mg/kg greutate corporală, precum și prin armonizarea duratei tratamentului la 3 până la 7 zile pentru toate produsele.

Alte măsuri de gestionare a riscurilor constau în eliminarea anumitor indicații și a mai multor agenți patogeni țintă, precum și în includerea de atenționări în informațiile referitoare la produs pentru a indica o rezistență sau o susceptibilitate scăzută la anumiți agenți patogeni țintă.

Indicațiile și agenții patogeni țintă care nu sunt în concordanță cu cunoștințele științifice actuale sau cu nomenclatura actuală trebuie reformulate sau, respectiv, eliminate.

Riscul legat de siguranță la purcei va fi atenuat prin includerea unei atenționări în informațiile referitoare la produs.

Riscul pentru consumator, în cazul în care durata maximă a tratamentului este armonizată la 7 zile, va fi gestionat prin adăugarea unei a doua perioade de așteptare pentru țesuturile comestibile. Prima perioadă de așteptare reprezintă cea stabilită deja pentru durata tratamentului aprobată inițial, iar a doua este aplicabilă în cazul prelungirii duratei tratamentului de la 3 sau 5 zile la 7 zile și se caracterizează printr-un interval de siguranță suplimentar de 2 zile. În plus, CVMP a decis că perioadele de așteptare pentru lapte nu trebuie modificate pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Întrucât riscul pentru mediu nu a fost evaluat în cadrul acestei sesizări, deoarece există deja pe piață unele produse cu o durată a tratamentului de 7 zile sau mai mare, fără riscuri demonstrate privind siguranța, nu vor fi incluse măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor pentru a asigura protecția mediului. Se vor menține orice măsuri de reducere la minimum a riscurilor aplicate produselor existente.

Evaluarea raportului general beneficiu-risc

Produsele injectabile pe bază de benzilpenicilină procainică sunt considerate produse medicinale eficiente împotriva unei varietăți de boli complexe cauzate de bacterii susceptibile la speciile țintă, și anume, bovine, oi, capre, cai, porci, câini și pisici. Benzilpenicilina este un antibiotic din categoria D din AMEG, care ar trebui utilizat ca tratament de primă linie, de câte ori este posibil.

Ca toate antibioticele, benzilpenicilina ar trebui utilizată cu prudență și numai când este necesar din punct de vedere medical. În plus, ar trebui evitată orice utilizare inutilă, perioade de tratament excesiv de lungi și subdozarea, astfel cum se menționează în AMEG.

Evaluarea dozajului, a intervalului dintre doze și a duratei tratamentului a evidențiat, în cazul unor produse vizate de această sesizare, doze prea mici, durate ale tratamentului prea scurte și prea lungi, precum și intervale de tratament prea lungi. În consecință, regimul de dozare al acestor produse trebuie ajustat pentru a asigura o utilizare eficientă în contextul indicațiilor propuse, totodată reducându-se la minimum riscul de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene. În plus, indicațiile produselor medicinale veterinare trebuie să fie revizuite, în special în ceea ce privește situația curentă de susceptibilitate a agenților patogeni țintă.

Durata tratamentului a fost apoi evaluată în ceea ce privește riscurile pentru siguranța animalelor țintă, pentru mediu și pentru siguranța consumatorului în legătură cu perioadele de așteptare. Raportul beneficiu-risc rămâne neschimbat în ceea ce privește siguranța animalelor țintă și mediul. În ceea ce privește perioadele de așteptare, s-a considerat că perioadele de așteptare suplimentare propuse pentru țesuturile comestibile, precum și menținerea perioadelor de așteptare autorizate în prezent pentru lapte, garantează siguranța consumatorului.

Concluzia privind balanța beneficii-riscuri

Pe baza analizei motivelor sesizării și a datelor prezentate de deținătorii unei autorizații de comercializare, CVMP a concluzionat că, în cazul produselor vizate, raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv, sub rezerva modificărilor recomandate a fi introduse în informațiile referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea informațiilor referitoare la produs (a rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului)

Întrucât:

- CVMP a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 82 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensii injectabile pentru căile de administrare intramusculară și subcutanată.
- CVMP a evaluat datele disponibile care susțin indicațiile, dozajul (inclusiv intervalul de dozare), durata tratamentului, depleția reziduurilor, riscul de mediu, siguranța animalelor țintă și riscul de rezistență la antimicrobiene pentru sănătatea publică.
- CVMP a precizat că produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică sunt autorizate de zeci de ani, în temeiul cadrelor de reglementare și științifice anterioare.
- CVMP a considerat că benzilpenicilina procainică este un agent antimicrobian cu spectru îngust de activitate și marjă largă de siguranță care este încă, în general, eficientă împotriva unei serii de boli frecvente la animalele de la care se obțin produse alimentare. CVMP a considerat că este important să li se ofere medicilor veterinari practicieni instrumentele necesare pentru a utiliza benzilpenicilina procainică în mod corect ca primă opțiune de antimicrobian, în conformitate cu recomandările și orientările AMEG, precum și cu politicile naționale.

- Având în vedere considerațiile de mai sus și pe baza datelor disponibile, CVMP a concluzionat că indicațiile și regimurile de dozare (rata dozei și durata tratamentului) pentru produsele medicinale veterinare vizate trebuie revizuite.
- Pentru produsele al căror regim de dozare a fost modificat, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la animalele tratate ar trebui, de asemenea, revizuite prin adăugarea unui interval de siguranță de 2 zile pentru a garanta siguranța consumatorilor. CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru lapte oferă deja garanții suficiente privind siguranța consumatorilor și nu trebuie modificate.
- CVMP a considerat că este benefic să se includă în informațiile referitoare la produs informații suplimentare cu privire la modul de acțiune al benzilpenicilinei procainice și la susceptibilitatea actuală a agenților patogeni țintă pentru a susține utilizarea eficace a produselor vizate în contextul indicațiilor specifice.

Avizul CVMP

În consecință, CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc în cazul produselor medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procaină ca substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensii injectabile pentru căile de administrare intramusculară și subcutanată, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aduse informațiilor referitoare la produs, astfel cum sunt descrise în Anexa III.

Prin urmare, CVMP a recomandat variația condițiilor autorizațiilor de comercializare pentru produsele medicinale veterinare care conțin benzilpenicilină procainică drept substanță activă unică, prezentate sub formă de suspensii injectabile.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

Notă:

Aceste modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

Informațiile existente referitoare la produs se modifică (prin inserarea, înlocuirea sau ștergerea textului, după caz) pentru a reflecta formularea convenită, astfel cum se prevede mai jos, numai pentru căile de administrare intramusculară și subcutanată.

A. Rezumatul caracteristicilor produsului

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă (modelul QRD v9.0) / 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă (modelul QRD v8.2)

Ștergeți, unde este cazul, următorii agenți patogeni:

Toate speciile care aparțin ordinului Enterobacterales, în special *Salmonella* spp., *Escherichia coli* și *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., în special *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Speciile care aparțin grupului *Staphylococcus intermedius*, în special *S. intermedius* și *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. care produce beta-lactamază.

Ștergeți, unde este cazul:

- Orice indicație pentru salmoneloză.
- „Gurmă” (infecție cu *Streptococcus equi*) la toate speciile de animale țintă, cu excepția cailor.
- „Reținute după naștere” la toate speciile de animale țintă, cu excepția cailor.

Înlocuiți, dacă este cazul:

- „*Staphylococcus aureus* (rezistent la penicilină G)” cu „*Staphylococcus aureus*”.
- „Reținute după naștere” cu „Prevenirea metritei septice acute cauzate de retenția membranelor fetale” la cai.

Revizuiți, dacă este cazul, următorul nomenclator:

„*Glaesserella parasuis*” în loc de „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” în loc de „*Pasteurella haemolytica*”.

„*Trueperella pyogenes*” în loc de „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”,

„*Corynebacterium peyogenes*”.

3.4 Atenționări speciale (modelul QRD v9.0) / 4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă (modelul QRD v8.2)

Adăugați următoarea recomandare la toate produsele medicinale veterinare:

După absorbție, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a membranelor biologice (de exemplu, bariera hematoencefalică), deoarece este ionizată și greu solubilă în lipide. Este posibil ca utilizarea produsului pentru tratarea meningitei sau a infecțiilor de la nivelul SNC cauzate, de exemplu, de *Streptococcus suis* sau de *Listeria monocytogenes* să nu fie eficace. În plus, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a celulelor mamiferelor și, prin urmare, este posibil ca acest produs să aibă un efect redus în tratarea agenților patogeni intracelulari, de exemplu *Listeria monocytogenes*.”

Adăugați următoarea formulare, după caz, luând în considerare agenții patogeni țintă autorizați la speciile țintă în cadrul autorizațiilor individuale de comercializare:

S-au raportat valori CMI mari sau profiluri de distribuție bimodală care sugerează rezistența dobândită în cazul următoarelor bacterii:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. care cauzează MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. și *S. suis* la porci;
- *Fusobacterium necrophorum* care cauzează metrită și *Mannheimia haemolytica* (numai în unele state membre), precum și *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* și *Trueperella pyogenes* la bovine;
- *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi și *Enterococcus* spp. la câini;
- *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus felis* la pisici.

Utilizarea produsului medicinal veterinar poate determina lipsa eficacității clinice în tratarea infecțiilor cauzate de aceste bacterii.

3.6 Evenimente adverse (modelul QRD v9.0) / 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate) (modelul QRD v8.2)

Adăugați, la toate produsele medicinale veterinare autorizate pentru utilizare la purcei, următoarea formulare:

S-au observat efecte toxice sistemice la purceii tineri, care sunt tranzitorii, dar potențial letale, în special la doze mai mari.

3.9 Căi de administrare și doze (modelul QRD v9.0) / 4.9 Cantități de administrat și calea de administrare (modelul QRD v8.2)

Înlocuiți, în toate produsele medicinale veterinare, actuala recomandare privind durata tratamentului, cu următoarea mențiune:

Durata tratamentului este de 3 până la 7 zile.

Adăugați următoarea recomandare la toate produsele medicinale veterinare:

Durata adecvată a tratamentului trebuie aleasă în funcție de necesitățile clinice și de recuperarea individuală a animalului tratat. Trebuie acordată atenție accesibilității țesutului țintă și caracteristicilor agentului patogen țintă.

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la un interval de tratament de 48 de ore:

- la alte specii de animale țintă decât cai;
- la cai, dacă dozele sunt mai mici de 20 mg/kg greutate corporală.

Înlocuiți, în cazul în care sunt autorizate doze mai mici, limita de dozare inferioară cu:

10 mg/kg greutate corporală la bovine, oi, capre și porci;

12 mg/kg greutate corporală la cai;

20 mg/kg greutate corporală la câini și pisici.

Trebuie menținute recomandările de dozare specifice mai mari decât cele enumerate mai sus, precum și intervalele de dozare.

3.12 Perioade de așteptare (modelul QRD v9.0) /4.11 Timp de așteptare (modelul QRD v8.2)

Perioadele de așteptare pentru carne și organe trebuie modificate după cum urmează:

[Specii]

Carne și organe: x zile^[1] pentru durata tratamentului <3 zile> <3-5 zile>^[2]

y zile^[3] pentru durata tratamentului <4-7 zile> <6-7 zile>^[4]

^[1] perioada de așteptare aprobată inițial în zile

^[2] durata tratamentului aprobată inițial

^[3] perioada de așteptare aprobată inițial în zile + intervalul de siguranță de 2 zile

^[4] prelungirea duratei tratamentului de la 3 sau 5 zile la 7 zile

[text]: Informații care trebuie completate

<text>: Opțiuni de ales, după caz

4.2 Farmacodinamie (modelul QRD v9.0) /5.1 Proprietăți farmacodinamice (modelul QRD v8.2)

Următoarea formulare trebuie adăugată la toate produsele medicinale veterinare:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, majoritatea *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. și *Pseudomonas* spp., precum și *Staphylococcus* spp. care produce beta-lactamază sunt rezistente.

Stergeți, unde este cazul:

Orice bacterii țintă prezente în această secțiune, dar care nu sunt menționate în indicație.

Stergeți, unde este cazul, următorii agenți patogeni:

Toate speciile care aparțin ordinului Enterobacterales, în special *Salmonella* spp., *Escherichia coli* și *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., în special *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Speciile care aparțin grupului *Staphylococcus intermedius*, în special *S. intermedius* și *S.*

pseudintermedius

Staphylococcus spp. care produce beta-lactamază.

Înlocuiți, dacă este cazul:

„*Staphylococcus aureus* (rezistent la penicilină G)” cu „*Staphylococcus aureus*”.

Revizuiți, dacă este cazul, următorul nomenclator:

„*Glaesserella parasuis*” în loc de „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” în loc de „*Pasteurella haemolytica*”.

„*Trueperella pyogenes*” în loc de „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”,

„*Corynebacterium peyogenes*”.

B. Etichetare

Ambalajul secundar

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE (modelul QRD v9.0) / **8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE** (modelul QRD v8.2)

Perioadele de așteptare pentru carne și organe trebuie modificate după cum urmează:

[Specii]

Carne și organe: x zile^[1] pentru durata tratamentului <3 zile> <3-5 zile>^[2]
y zile^[3] pentru durata tratamentului <4-7 zile> <6-7 zile>^[4]

^[1] perioada de așteptare aprobată inițial în zile

^[2] durata tratamentului aprobată inițial

^[3] perioada de așteptare aprobată inițial în zile + intervalul de siguranță de 2 zile

^[4] prelungirea duratei tratamentului de la 3 sau 5 zile la 7 zile

[text]: Informații care trebuie completate

<text>: Opțiuni de ales, după caz

Ambalajul primar

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE (modelul QRDv9.0) / **5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE** (modelul QRD v8.2)

Perioadele de așteptare pentru carne și organe trebuie modificate după cum urmează:

[Specii]

Carne și organe: x zile^[1] pentru durata tratamentului <3 zile> <3-5 zile>^[2]
y zile^[3] pentru durata tratamentului <4-7 zile> <6-7 zile>^[4]

^[1] perioada de așteptare aprobată inițial în zile

^[2] durata tratamentului aprobată inițial

^[3] perioada de așteptare aprobată inițial în zile + intervalul de siguranță de 2 zile

^[4] prelungirea duratei tratamentului de la 3 sau 5 zile la 7 zile

[text]: Informații care trebuie completate

<text>: Opțiuni de ales, după caz

C. Prospect

4. Indicații de utilizare (modelul QRD v9.0) / **4. INDICAȚIE (INDICAȚII)** (modelul QRD v8.2)

Ștergeți, unde este cazul, următorii agenți patogeni:

Toate speciile care aparțin ordinului Enterobacterales, în special *Salmonella* spp., *Escherichia coli* și *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., în special *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Speciile care aparțin grupului *Staphylococcus intermedius*, în special *S. intermedius* și *S. pseudintermedius*

Staphylococcus spp. care produce beta-lactamază.

Ștergeți, unde este cazul:

- Orice indicație pentru salmoneloză.
- „Gurmă” (infecție cu *Streptococcus equi*) la toate speciile de animale țintă, cu excepția cailor.
- „Reținute după naștere” la toate speciile de animale țintă, cu excepția cailor.

Înlocuiți, dacă este cazul:

- „*Staphylococcus aureus* (rezistent la penicilină G)” cu „*Staphylococcus aureus*”.
- „Reținute după naștere” cu „Prevenirea metritei septice acute cauzate de retenția membranelor fetale” la cai.

Revizuiți, dacă este cazul, următorul nomenclator:

„*Glaesserella parasuis*” în loc de „*Haemophilus parasuis*”.

„*Mannheimia haemolytica*” în loc de „*Pasteurella haemolytica*”.

„*Trueperella pyogenes*” în loc de „*Actinomyces pyogenes*”, „*Arcanobacterium pyogenes*”,

„*Corynebacterium peyogenes*”.

6. Atenționări speciale (modelul QRDv9.0) / 12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE) (modelul QRD v8.2)

Atenționări speciale (modelul QRDv9.0)/ Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă: (modelul QRD v8.2)

Adăugați următoarea recomandare la toate produsele medicinale veterinare:

După absorbție, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a membranelor biologice (de exemplu, bariera hematoencefalică) deoarece este ionizată și greu solubilă în lipide. Este posibil ca utilizarea produsului pentru tratarea meningitei sau a infecțiilor de la nivelul SNC cauzate, de exemplu, de *Streptococcus suis* sau de *Listeria monocytogenes* să nu fie eficace. În plus, benzilpenicilina are un nivel scăzut de penetrare a celulelor mamiferelor; prin urmare, este posibil ca acest produs să aibă un efect redus în tratarea agenților patogeni intracelulari, de exemplu *Listeria monocytogenes*.”

Adăugați următoarea formulare, după caz, luând în considerare agenții patogeni țintă autorizați la speciile țintă în cadrul autorizațiilor individuale de comercializare:

S-au raportat valori CMI mari sau profiluri de distribuție bimodală care sugerează rezistența dobândită în cazul următoarelor bacterii:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. care cauzează MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. și *S. suis* la porci;
- *Fusobacterium necrophorum* care cauzează metrita și *Mannheimia haemolytica* (numai în unele state membre), precum și *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* și *Trueperella pyogenes* la bovine;
- *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi și *Enterococcus* spp. la câini;
- *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus felis* la pisici.

Utilizarea produsului medicinal veterinar poate determina lipsa eficacității clinice în tratarea infecțiilor cauzate de aceste bacterii.

7. Evenimente adverse (modelul QRSD v9.0) / **6. REACȚII ADVERSE** (modelul QRD v8.2)

Adăugați, la toate produsele medicinale veterinare autorizate pentru utilizare la purcej, următoarea formulare:

S-au observat efecte toxice sistemice la purceii tineri, care sunt tranzitorii, dar pot fi considerate potențial letale, în special la doze mai mari.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare (modelul QRD v9.0) / **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE** (modelul QRD v8.2)

Înlocuiți, în toate produsele medicinale veterinare, actuala recomandare privind durata tratamentului, cu următoarea mențiune:

Durata tratamentului este de 3 până la 7 zile.

Adăugați următoarea recomandare la toate produsele medicinale veterinare:

Durata adecvată a tratamentului trebuie aleasă în funcție de necesitățile clinice și de recuperarea individuală a animalului tratat. Trebuie acordată atenție accesibilității țesutului țintă și caracteristicilor agentului patogen țintă.

Stergeți, unde este cazul, orice trimitere la un interval de tratament de 48 de ore:

- la alte specii de animale țintă decât cai;
- la cai, dacă dozele sunt mai mici de 20 mg/kg greutate corporală.

Înlocuiți, în cazul în care sunt autorizate doze mai mici, limita de dozare inferioară cu:

10 mg/kg greutate corporală la bovine, oi, capre și porci;

12 mg/kg greutate corporală la cai;

20 mg/kg greutate corporală la câini și pisici.

Trebuie menținute recomandările de dozare specifice mai mari decât cele enumerate mai sus, precum și intervalele de dozare.

10. Perioade de așteptare (modelul QRD v9.0) / **10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE** (modelul QRD v8.2)

Perioadele de așteptare pentru carne și organe trebuie modificate după cum urmează:

[Specii]

Carne și organe: x zile^[1] pentru durata tratamentului <3 zile> <3-5 zile>^[2]

y zile^[3] pentru durata tratamentului <4-7 zile> <6-7 zile>^[4]

^[1] perioada de așteptare aprobată inițial în zile

^[2] durata tratamentului aprobată inițial

^[3] perioada de așteptare aprobată inițial în zile + intervalul de siguranță de 2 zile

^[4] prelungirea duratei tratamentului de la 3 sau 5 zile la 7 zile

[text]: Informații care trebuie completate

<text>: Opțiuni de ales, după caz