

Príloha I
Zoznam vnútroštátne registrovaných veterinárnych liekov

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Rakúsko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension für pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	Intramuskulárne, subkutánne použitie
Rakúsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension für tiere	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Rakúsko	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder, schweine und pferde	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Belgicko	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	Intramuskulárne, subkutánne použitie
Belgicko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Belgicko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	Intramuskulárne, subkutánne použitie
Bulharsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Bulharsko	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, teľatá, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Chorvátsko	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenszia za injekciu, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Cyprus	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, kone, ošípané (dospelé)	intramuskulárn e použitie
Česká republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Česká republika	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, kone, ošípané, psy	Intramuskulárn e, subkutánne použitie
Česká republika	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané (dospelé)	intramuskulárn e použitie
Česká republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	Intramuskulárn e, subkutánne použitie
Dánsko	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne a použitie
Dánsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne a použitie
Dánsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Dánsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne a použitie
Dánsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	ošípané	intramuskulárne a použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Dánsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Dánsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Estónsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Estónsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Fínsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Fínsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Fínsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen Vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Fínsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Fínsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Francúzsko	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Francúzsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone	intramuskulárn e, intramamárne použitie
Nemecko	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané, psy	intramuskulárn e použitie
Nemecko	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Nemecko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Nemecko	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Nemecko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie
Nemecko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Nemecko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Nemecko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Grécko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Grécko	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e použitie
Grécko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Grécko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie
Maďarsko	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Maďarsko	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.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspénzia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Maďarsko	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.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspénzia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Maďarsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspénzia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne, subkutánne použitie
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspénzia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspénzia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie
Írsko	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Írsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Írsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne, subkutánne použitie
Írsko	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Írsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Taliansko	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	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie
Taliansko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Taliansko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Taliansko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Lotyšsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne, subkutánne použitie
Lotyšsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenzia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Lotyšsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Lotyšsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Litva	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Litva	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekciné suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Litva	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekciné suspensija	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárn e, subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Luxembursko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Luxembursko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Luxembursko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané (dospelé)	intramuskulárn e použitie
Nórsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne, intraperitoneáln e, intrasynováln e, intrauterinné použitie
Nórsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie
Nórsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Nórsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne, subkutánne použitie
Poľsko	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kiszowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Poľsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspenszia	ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie
Poľsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Poľsko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	Hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy	intramuskulárne, subkutánne použitie
Portugalsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Portugalsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne a použitie
Portugalsko	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Portugalsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne a použitie
Rumunsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne a použitie
Rumunsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne a použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rumunsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Rumunsko	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Slovenská republika	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspensia	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Slovenská republika	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané (dospelé)	intramuskulárne použitie
Slovinsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Slovinsko	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačky	prokaín- benzylpenicilín	297,7 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Španielsko	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie
Španielsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie
Španielsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapien 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Španielsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ktoré nie sú určené na výrobu potravín, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Španielsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, ovino y porcino	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Švédsko	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e použitie
Švédsko	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárn e, subkutánne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Švédsko	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárne použitie
Švédsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Švédsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Holandsko	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Holandsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	psy, mačky	intramuskulárne použitie
Holandsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	ošípané	intramuskulárne použitie
Holandsko	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	psy, mačky	intramuskulárne použitie
Holandsko	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobyt看, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne použitie
Holandsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	psy, mačky	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Holandsko	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	prokaín- benzylpenicilín	300,000 IU/ml	injekčná suspensia	ošípané, prasiatka, psy, mačky	intramuskulárn e použitie
Holandsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané (> 25 kg)	intramuskulárn e použitie
Holandsko	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie
Holandsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárn e použitie
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárn e použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ovce, ošípané, psy, mačky	intramuskulárne, subkutánne použitie
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, kone, ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne použitie
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	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	prokaín- benzylpenicilín	300 mg/ml	injekčná suspenszia	hovädzí dobytok, ovce, ošípané	intramuskulárne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	prokaín- benzylpenicilín	30% w/v	injekčná suspensia	hovädzí dobytok, ošípané	intramuskulárne, subkutánne použitie

Príloha II
Vedecké závery a odôvodnenie zmien v informáciách o lieku

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín ako jedinu účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie (pozri prílohu I)

Úvod

Prokaín-benzylpenicilín je soľ benzylpenicilínu, ktorá patrí do skupiny prírodných, úzkospektrálnych penicilínov [penicilíny citlivé na β -laktamázu; kategória D podľa kategorizácie Odbornej skupiny ad hoc pre antimikrobiálne poradenstvo (AMEG)]. Veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín sa už desaťročia vo veľkej miere používajú u hovädzieho dobytku, koní, oviec, kôz, ošípaných, psov a mačiek na liečbu rôznych infekcií spôsobených baktériami citlivými na benzylpenicilín a postihujúcimi napr. močový, respiračný alebo reprodukčný systém.

Beta-laktámové antibiotiká, ako je penicilín, zabraňujú tvorbe aktívne rastúcej bakteriálnej bunkovej steny tým, že zasahujú do záverečnej fázy syntézy peptidoglykánu. Penicilíny majú baktericídny účinok, ale spôsobujú len lýzu rastúcich baktérií. Pri grampozitívnych baktériách β -laktámy nielenže zabraňujú konečnému zosieťovaniu peptidoglykánu, ale tiež stimulujú uvoľňovanie kyseliny lipoteichoovej, čo spôsobuje samovražednú reakciu vo forme degradácie peptidoglykánu autolýzínami.

Počas uplynulých decentralizovaných postupov predložených v súlade s článkom 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES sa zistilo, že trvanie liečby veterinárnymi liekmi obsahujúcimi prokaín-benzylpenicilín je v rámci EÚ nejednotné.

Nemecko uviedlo, že v prípade viacerých veterinárnych liekov povolených v EÚ, ktoré obsahujú prokaín-benzylpenicilín ako jedinu účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie, sa odporúča trvanie liečby 1 až 3 dni alebo 3 až 5 dní s jednou injekciou každých 24 hodín. Lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín povolené na základe tzv. čisto vnútroštátnych postupov v Nemecku väčšinou vyžadujú trvanie liečby najmenej 3 dni (injekcia každých 24 hodín) bez hornej hranice. V prípade niektorých liekov sa odporúča pokračovať v liečbe ešte dva dni po odznení klinických príznakov. Túto heterogenitu ďalej zvyšujú veterinárne lieky, ktoré sú povolené na maximálne trvanie liečby 3, 4 alebo 5 dní, zatiaľ čo pri iných veterinárnych liekoch sa vyžaduje minimálne trvanie liečby 3 alebo 4 dni.

Na základe dostupných údajov sa môže zdať, že trvanie liečby 1 až 3 dni už nie je vhodné na účinnú liečbu všetkých uvádzaných indikácií. Publikovaná literatúra (napr. Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016),³ v ktorej sa uvádza, že 3 dni sú minimálne potrebné trvanie liečby, ale môže byť potrebné dlhšie trvanie liečby, zvyšuje obavy, že trvanie liečby kratšie ako 3 dni by mohlo byť nedostatočné. Podporuje to aj skutočnosť, že benzylpenicilín je antimikrobiálna látka závislá od času, t. j. riadiacim faktorom farmakokinetickej/farmakodynamickej analýzy (PK/PD) je %T > MIC [časový podiel nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC), časový úsek, počas ktorého koncentrácia prekračuje MIC cieľových baktérií].

Okrem toho sa vo viacerých publikáciách zdôrazňuje, že na liečbu infekcií spôsobených baktériami *Leptospira* spp. (Ross and Rentko, 2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli and Oliver,

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

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

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

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

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

1999⁶) alebo *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷) môže byť potrebná liečba prokaín-benzylpenicilínom v trvaní 5 dní alebo dlhšie.

Nemecko preto považovalo za dôležité, aby trvanie liečby bolo dostatočne dlhé na to, aby sa zabezpečilo účinné používanie veterinárnych liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín ako jedinu účinnú látku a aby sa zabránilo zbytočnému riziku vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Na druhej strane Nemecko takisto považovalo za potrebné obmedziť maximálne trvanie liečby na terapeuticky požadované minimum s cieľom zabrániť zbytočnému vystaveniu zvierat antibiotikám, znížiť riziko nežiaducich účinkov, vyhnúť sa zbytočnému riziku vzniku antimikrobiálnej rezistencie a zabrániť zbytočnému prenikaniu penicilínu do životného prostredia, čo by viedlo k riziku expozície životného prostredia a tiež spotrebiteľov, ktorému sa dá vyhnúť.

Nemecko na záver usúdilo, že je potrebné preskúmať dávkovaciu schému (t. j. dávkovanie a trvanie liečby pri každom cieľovom druhu) pre veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín ako jedinu účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie, aby sa zabezpečilo bezpečné a účinné používanie týchto veterinárnych liekov a aby sa zabránilo zbytočnému riziku vzniku rezistencie pre životné prostredie a spotrebiteľov.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Predtým, ako Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) mohol posúdiť dávkovaciu schému, bolo potrebné zohľadniť ďalšie dva aspekty: interval podávania (ktorý je úzko spätý s dávkovaním a je veľmi dôležitý pre antimikrobiálnu látku, ako je penicilín, ktorej účinnosť závisí od času nad hodnotou MIC) a samotné cieľové patogény, pre ktoré musí byť dávkovacia schéma primeraná.

Viacerí držitelia povolenia na uvedenie na trh poskytli vlastné predklinické a klinické údaje, údaje o citlivosti cieľových patogénov na prokaín-benzylpenicilín, farmakokinetické/farmakodynamické modely, ako aj publikovanú vedeckú literatúru na podporu dávkovacích schém, indikácií a akéhokoľvek vplyvu na vznik antimikrobiálnej rezistencie, bezpečnosť cieľových zvierat, životné prostredie a spotrebiteľov.

Keďže príslušné lieky boli povolené už dlho (od 60. rokov 20. storočia) alebo ide o generické lieky, dostupné údaje boli nedostatočné a často skoršieho dáta. Vzhľadom na obmedzenia v dostupných údajoch (terénne štúdie, ako aj štúdie na zistenie a potvrdenie dávky) musel výbor CVMP pri hodnotení účinnosti prokaín-benzylpenicilínu vychádzať najmä z predklinických údajov (najmä farmakodynamických a farmakokinetických údajov). Počas hodnotenia sa vykonali štyri kroky:

1. V prvom kroku sa použil zjednodušený prístup k predbežnému výberu primeraných cieľových baktérií a indikácií. Maximálne plazmatické koncentrácie získané z farmakokinetických štúdií sa použili ako náhradný ukazovateľ na odhad toho, či je pravdepodobné, že dosiahnuté koncentrácie penicilínu budú dostatočne vysoké na pokrytie MIC (t. j. $C_{max} > MIC$). V dôsledku toho sa navrhlo, aby sa z indikácií vypustili cieľové baktérie, na ktoré sa nevzťahuje $C_{max} > MIC$. Ak zvýšené hodnoty MIC alebo bimodálne distribučné profily naznačovali získanú rezistenciu na konkrétne baktérie, tieto cieľové patogény boli ponechané v indikáciách, ale sa navrhlo, aby sa príslušné upozornenie zahrnulo do časti 3.4 (vzor QRD v.9)/4.4 (vzor QRD v.8.2) súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušnej časti písomnej informácie pre používateľov.
2. Na posúdenie dávkovania a intervalov liečby sa následne použil prístup, pri ktorom sa použila prahová hodnota plazmatickej koncentrácie 0,06 µg/ml príznačná pre najcitlivejšie cieľové patogény, ktorá musela byť pokrytá minimálnym percentuálnym podielom 50 % intervalu

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

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

podávania (50 % T > MIC). Tento prístup sa použil na definovanie minimálnych dávok a maximálnych intervalov liečby, ktoré eliminujú tie stratégie liečby, ktoré pravdepodobne zlyhajú aj v prípade najcitlivejších baktérií.

3. V treťom kroku sa pri určovaní dĺžky liečby vychádzalo najmä zo všeobecných zásad a spôsobu účinku prokaín-benzylpenicilínu. Do úvahy sa bralo aj niekoľko dostupných klinických štúdií, publikovaná vedecká literatúra a dostupné údaje z humánnej medicíny. Bolo navrhnuté harmonizované minimálne a maximálne trvanie liečby, ktoré vyvažuje cieľ zabezpečiť účinnú liečbu pre veľký počet indikácií a riziko vzniku rezistencie, pričom sa zohľadňujú aj zásady obozretného používania.
4. Napokon sa na základe navrhovaných zmien zoznamu indikácií, dávkovacej schémy a trvania liečby zvažila vhodná ochranná lehota pre druhy určené na výrobu potravín, potenciálny vplyv na bezpečnosť cieľových zvierat a posúdenie environmentálnych rizík príslušných liekov. Zvážil sa aj potenciálny vplyv na riziko vzniku rezistencie.

Indikácie

Primárne zdroje informácií použité na hodnotenie účinnosti prokaín-benzylpenicilínu, pokiaľ ide o schválené indikácie lieku v tomto postupe postúpenia veci, pozostávali z predklinických údajov, ako sú údaje o MIC *in vitro* a plazmatické koncentrácie penicilínu po podaní injekcií prokaín-benzylpenicilínu, ktoré poskytli rôzni držiteľia povolenia na uvedenie na trh.

V prípade niekoľkých cieľových patogénov poskytnuté údaje o MIC naznačujú nízku citlivosť alebo potenciálnu (mikrobiologickú) rezistenciu na benzylpenicilín. To sa prejavuje zvýšenými hodnotami MIC alebo bimodálnymi distribučnými profilmi, ktoré naznačujú získanú rezistenciu, čo môže mať za následok nedostatočnú klinickú účinnosť pri liečbe benzylpenicilínom. Vzťahuje sa to na baktérie *Fusobacterium necrophorum* spôsobujúce metritídu, *Mannheimia haemolytica* (okrem izolátov fínskeho pôvodu), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* pri hovädzom dobytku; *Staphylococcus* spp. spôsobujúci MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. a *S. suis* pri ošípaných; *Staphylococcus aureus*, koaguláza-negatívne stafylokoky, ako aj *Enterococcus* spp. pri psoch; a *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* pri mačkách. Ďalšie cieľové patogény so zvýšenými hodnotami MIC boli identifikované na základe kazuistik, preto existuje podozrenie na rezistentné subpopulácie v prípade *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* pri hovädzom dobytku. Výbor CVMP odporučil, aby cieľové patogény so zvýšenými hodnotami MIC alebo bimodálnymi distribučnými profilmi naznačujúcimi získanú rezistenciu zostali zachované v indikáciách, ale navrhol zaradiť do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 3.4 (vzor QRD v9.0)/4.4 (vzor QRD v8.2) poradné upozornenie.

Rad Enterobacterales, najmä *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, väčšina druhov *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. a *Pseudomonas* spp., najmä *Pseudomonas aeruginosa*, ako aj druhy *Staphylococcus* spp. produkujúce beta-laktamázu, sú prirodzene rezistentné na benzylpenicilín. Výbor CVMP preto odporučil vypustiť tieto patogény zo všetkých indikácií a príslušné informácie boli zahrnuté do časti týkajúcej sa farmakodynamiky [súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2 (vzor QRD v9.0)/5.1 (vzor QRD v8.2)].

V prípade *B. bronchiseptica*, skupiny *Staphylococcus intermedius*, najmä *S. intermedius* a *S. pseudintermedius*, boli zaznamenané monomodálne distribučné profily s veľmi vysokými hodnotami MIC. Keďže to naznačuje rezistenciu celej populácie, je veľmi pravdepodobné, že tieto cieľové patogény nemožno účinne liečiť benzylpenicilínom, preto výbor CVMP odporučil vypustiť ich aj z indikácií.

Vzhľadom na nedostatočnú schopnosť penicilínu preniknúť do intracelulárneho priestoru sa nepredpokladá, že by sa v bunkách cicavcov vyskytoval v relevantných koncentráciách, ktoré by

umožnili liečiť infekcie spôsobené rodom *Rickettsia* spp., ktoré sú obligátne intracelulárne gramnegatívne baktérie. Výbor CVMP preto odporučil, aby sa z indikácií vypustil aj rod *Rickettsia* spp.

Pokiaľ ide o neobligátne intracelulárne baktérie a infekcie centrálneho nervového systému, výbor CVMP odporučil, aby sa do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 3.4/4.4 zahrnulo upozornenie: „Po absorpcii benzylpenicilín slabo preniká cez biologické membrány (napr. hematoencefalickú bariéru), pretože je ionizovaný a zle rozpustný v lipidoch. Použitie tohto lieku na liečbu meningitídy alebo infekcií CNS spôsobených napr. baktériami *Streptococcus suis* alebo *Listeria monocytogenes* nemusí byť účinné. Okrem toho benzylpenicilín slabo preniká do buniek cicavcov, preto môže mať tento liek malý účinok pri liečbe intracelulárnych patogénov, napr. *Listeria monocytogenes*.“

Výbor CVMP napokon odporučil revíziu všetkých indikácií v súlade so súčasnou nomenklatúrou baktérií, ako aj vypustenie indikácií „záduch“ a „zadržaná placenta“ zo všetkých cieľových druhov okrem koní, keďže tieto indikácie sa vyskytujú len v prípade koní. Okrem toho sa má výraz „zadržaná placenta“ pri koňoch nahradiť výrazom „prevencia akútnej septickej metritídy spôsobenej zadržanými plodovými obalmi“, aby sa zohľadnila súčasná terminológia.

Dávkovanie a interval liečby

Existujú rôzne schválené dávkovania prokaín-benzylpenicilínu, resp. rozsahy dávok prokaín-benzylpenicilínu pri rôznych cieľových druhoch zvierat. Dávkovanie sa pohybuje od minimálnej dávky približne 5 mg/kg telesnej hmotnosti pri hovädzom dobytku a koňoch, 6 mg/kg telesnej hmotnosti pri ošipáných, 7 mg/kg telesnej hmotnosti pri ovciach, psoch a mačkách a 10 mg/kg telesnej hmotnosti pri kozách až po maximálnu dávku približne 60 mg/kg telesnej hmotnosti pri všetkých cieľových druhoch zvierat.

Zatiaľ čo väčšina liekov, ktorých sa týka toto postúpenie vecí, je povolená pre 24-hodinové intervaly liečby, pre interval liečby 24 hodín alebo 48 hodín boli povolené štyri lieky na veterinárne použitie. Tieto lieky sa ďalej označujú ako „krátkodobo pôsobiace“ lieky. Okrem toho existuje niekoľko dlhodobo pôsobiacich liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín, ktoré sú povolené pre hovädzí dobytok a ošipané, čo zahŕňa opakovanú liečbu po 72 hodinách, ak sa zvieratá v tomto čase nevylicia. Tieto lieky na veterinárne použitie boli zahrnuté do hodnotenia a tam, kde to bolo možné, boli vyvedené závery o dávkovaní. Pokiaľ sa však výslovne neuvádza inak, výpočty a vysvetlenia sa vzťahujú na tieto lieky bez dlhodobého účinku.

Celkovo boli klinické údaje týkajúce sa účinnosti obmedzené a žiadny z držiteľov povolenia na uvedenie na trh neposkytol žiadne vlastné údaje zo štúdií, pokiaľ ide o odôvodnenie dávky. Niekoľko držiteľov povolenia na uvedenie na trh však vo svojich odpovediach kriticky diskutovalo o schválených dávkovacích schémach a niekoľko z nich predložilo farmakokinetické/farmakodynamické modely pre cieľové druhy zvierat, pre ktoré boli k dispozícii dostatočné údaje, t. j. hovädzí dobytok a ošipané.

V prípade benzylpenicilínu ako antibiotika závislého od času je $T > MIC$ farmakokinetický/farmakodynamický parameter, ktorý najlepšie koreluje s klinickou účinnosťou. V závislosti od cieľovej baktérie a v súlade s publikovanou literatúrou (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) by plazmatická hladina mala byť vyššia ako hodnota MIC pre 50 – 70 % intervalu podávania.

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

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

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

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

Treba však poznamenať, že použitie $T > MIC$ pre 50 – 70 % intervalu podávania ako jediného kritéria nie je vhodné na zabezpečenie účinnosti pri súasných dávkach a intervaloch, pokiaľ ide o schválené indikácie a cieľové patogény. Na jednej strane existujú nedostatky v samotnej metodike (napr. chýbajúce cieľové koncentrácie v tkanivách, rozdeľovací účinok) a problémy s kvalitou dostupných údajov (napr. zastarané analytické metódy, chýbajúce konverzné faktory). Na druhej strane chýba aspoň časť potrebných údajov pre niekoľko dávok a cieľových druhov zvierat. Okrem toho chýbajú hodnoty MIC pre niekoľko cieľových patogénov uvedených v zozname indikácií.

Podobné dôvody bránili aj prispôsobeniu prístupu k modelovaniu, ktorý predložil jeden z držiteľov povolenia na uvedenie na trh.

Keďže stanovenie rozsahu dávok nebolo možné, výbor CVMP mohol definovať len minimálne dávky a maximálne intervaly liečby, ktoré by vylúčili tie stratégie liečby, ktoré pravdepodobne zlyhajú aj v prípade najcitlivejších baktérií, aby sa znížilo riziko zlyhania liečby v dôsledku nedostatočného dávkovania. Preto sa v rámci použitého prístupu použila prahová hodnota plazmatickej koncentrácie 0,06 µg/ml, ktorá je príznačná pre najcitlivejšie cieľové patogény. Túto hodnotu navrhli rôzni drželia povolenia na uvedenie na trh a zdôvodnili ju odkazom na údaje a literatúru a výbor CVMP ju považoval za prijateľnú. Mala by byť pokrytá minimálnym percentuálnym podielom 50 % intervalu podávania (50 % $T > MIC$). Hoci sú minimálne dávkovanie a maximálne intervaly liečby definované na základe farmakokinetických/farmakodynamických úvah, pre toto hodnotenie boli krížovo skontrolované so všetkými dostupnými klinickými údajmi, aby sa potvrdilo, že žiaden z nich nepreukázal účinnosť pri dávke nižšej ako navrhované minimálne dávkovanie pri žiadnom z cieľových druhov alebo pri intervale liečby dlhšom ako navrhované intervaly liečby.

Na základe vyššie uvedených farmakokinetických údajov pre rôzne dávkovania a intervaly liečby výbor odporučil nasledujúce minimálne dávkovanie a maximálne intervaly liečby pre krátkodobo pôsobiace prokaín-benzylpenicilíny pre rôzne cieľové druhy zvierat:

Cieľové druhy zvierat	Minimálne dávkovanie	Maximálny interval podávania
Hovädzí dobytok, ovce, kozy, ošípané	10 mg/kg	24 h
Kone	12 mg/kg 20 mg/kg	24 h 48 h
psy, mačky	20 mg/kg	24 h

Výbor tiež odporučil, aby sa v prípade veterinárnych liekov povolených pre 24 aj 48-hodinový interval liečby vypustila možnosť predĺžiť interval liečby na 48 hodín v prípade cieľových druhov iných ako kone. Z predložených farmakokinetických/farmakodynamických údajov a tiež z klinických údajov vyplýva, že interval podávania 24 hodín, ako aj 48 hodín by mal byť účinný pri liečbe koní za predpokladu, že zvieratám liečeným každých 48 hodín sa podáva minimálne dávkovanie 20 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pokiaľ ide o dlhodobu pôsobiace prípravky, na základe dostupných štúdií účinnosti a farmakokinetických štúdií neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by viedol k predpokladu, že 72-hodinový interval podávania v súvislosti s dávkovaním 20 mg/kg telesnej hmotnosti by bol pri hovädzom dobytku a ošípaných nedostatočný. Príslušné dávkovacie schémy preto zostávajú nezmenené.

Trvanie liečby

Povolené trvanie liečby pre lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín, ktorých sa týka tento postup postúpenia vecí, sa pohybovalo v rozsahu od 1 dňa až po neurčitú hornú hranicu. Okrem toho

v niekoľkých súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa uvedené trvanie liečby zdalo nepresvedčivé a vyskytli sa tiež niektoré veterinárne lieky, pri ktorých trvanie liečby nebolo výslovne špecifikované.

Neboli poskytnuté žiadne predklinické údaje a boli poskytnuté veľmi obmedzené klinické údaje, ktoré by odôvodňovali akékoľvek trvanie liečby prokaín-benzylpenicilínom.

Predpokladá sa, že potrebné trvanie liečby ochorenia určitou účinnou látkou sa v prípade liekov s rovnakou cestou podania výrazne nelíši. Keďže indikácie liekov, ktorých sa týka tento postup postúpenia veci, sú často podobné, považuje sa za odôvodnené zosúladiť trvanie liečby pre všetky lieky. Vzhľadom na dlhý zoznam chorôb a cieľových patogénov, pre ktoré je prokaín-benzylpenicilín povolený, ale aj vzhľadom na rozsiahle a veľmi nešpecifické indikácie, výbor CVMP považoval za potrebné špecifikovať rozsah trvania liečby. Časové rozpätie umožňuje zodpovednému veterinárnemu lekárovi upraviť trvanie liečby podľa klinických potrieb a individuálneho uzdravenia konkrétneho prípadu. Okrem toho sa ním zabezpečuje, aby bolo možné primerane liečiť široké spektrum patogénov, na ktoré je prokaín-benzylpenicilín povolený, vrátane vysoko citlivých patogénov a miernych infekcií, ktoré si potenciálne vyžadujú kratšie trvanie liečby, ako aj menej citlivých a závažnejších alebo chronických infekcií, ktoré si potenciálne vyžadujú dlhšiu liečbu.

Pri posudzovaní primeranej dolnej a hornej hranice pre rozsah trvania liečby výbor CVMP zohľadnil nasledujúce všeobecné zásady. Vzhľadom na to, že benzylpenicilín je antibiotikum závislé od času [t. j. antibakteriálny účinok koreluje s časom, počas ktorého sa „voľná“ (neviazaná) koncentrácia antibiotika udržiava nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($f T > MIC$) patogénu] a s pomalým spôsobom účinku, nedostatočné trvanie liečby môže spôsobiť zlyhanie liečby. To môže zvýšiť riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie, jednak v dôsledku selekčného tlaku na prežívajúce populácie baktérií, ktoré boli vystavené pôsobeniu penicilínu, a jednak v dôsledku zvýšenej pravdepodobnosti opakovanej liečby antimikrobiálnymi látkami. Na druhej strane, zbytočne predĺžené trvanie liečby môže zvýšiť riziko nežiaducich udalostí, môže spôsobiť vyššie prenikanie antimikrobiálnych látok do životného prostredia a môže zvýšiť riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Okrem toho je na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov potrebná horná hranica trvania liečby.

Na základe úvah o spôsobe účinku prokaín-benzylpenicilínu a dostupných údajov výbor CVMP navrhol dolnú hranicu 3 dni, keďže neexistuje žiadny klinický dôkaz o tom, že kratšia liečba benzylpenicilínom je účinná pri akejkoľvek indikácii. Okrem toho je minimálne trojdňová liečba v súlade so 72 hodinami, ako to navrhli niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh.

Okrem tejto dolnej hranice 3 dní výbor CVMP usúdil, že obmedzenie maximálneho trvania liečby na 7 dní predstavuje najlepšiu rovnováhu medzi potrebou liečiť mierne, akútne infekcie a stredne závažné až závažné infekcie až do úplného vyliečenia a zohľadňuje zníženú účinnosť pri chronických infekciách.

Je dôležité zdôrazniť, že hoci sa navrhuje horná hranica 7 dní, zodpovedný veterinárny lekár môže podľa vlastného uváženia (na základe klinického posúdenia) ukončiť liečbu skôr (napr. po 3 alebo 5 dňoch), ak to umožňuje klinický stav zvierate. Aby sa vyriešili obavy, že sa lieky v teréne používajú počas 7 dní bez rozdielu, by sa zodpovednému veterinárnemu lekárovi malo poskytnúť poradenstvo o primeranom trvaní liečby. Výbor CVMP preto odporučil doplniť odporúčanie do súhrnu charakteristických vlastností lieku v časti 3.9 (vzor QRD v9.0)/4.9 (vzor QRD v8.2).

Pokiaľ ide o niekoľko dlhodobých pôsobiach liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín, ktorých sa týka toto postúpenie veci, výbor CVMP navrhol trvanie liečby 1 až 2 aplikácie so 72-hodinovým intervalom liečby. Toto trvanie liečby zodpovedá 3 – 7 dňom navrhovaným pre krátkodobé pôsobiace lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín, keďže dlhodobé pôsobiace prípravky dosahujú v priemere dostatočnú plazmatickú hladinu po dobu približne 72 hodín.

Vplyv na ochrannú lehotu

Trvanie liečby môže mať vplyv na ochrannú lehotu. Preto sa v prípade tých liekov, pri ktorých sa odporúča dlhšie maximálne trvanie liečby, považovalo za potrebné preskúmať možné dôsledky na ochrannú lehotu. V prípade tých liekov, pri ktorých sa nepovažuje za potrebné upraviť trvanie liečby, sa preto nepovažovalo za nutné prehodnotiť ochranné lehoty, ktoré zostávajú také, aké boli povolené.

Dostupné štúdie o odbúravaní rezíduí sú rôznorodé, pokiaľ ide o ich všeobecnú kvalitu, použité dávkovanie (6 – 30 mg prokaín-benzylpenicilínu/kg telesnej hmotnosti), trvanie liečby (1 – 5 po sebe nasledujúcich dní v 24-hodinových intervaloch a dvakrát v 72-hodinovom intervale v prípade dlhodobo pôsobiaceho lieku), dizajny štúdií a použité analytické testovacie metódy. Okrem toho sa závery o stanovení ochranných lehôt vyvedené z týchto údajov líšia v prípade rovnakých liekov, ktoré sú povolené v rôznych členských štátoch, napr. v dôsledku pridania rôznych bezpečnostných rozpätí. Hoci v súčasnosti povolené ochranné lehoty boli stanovené na základe údajov, ktoré nemusia spĺňať súčasné regulačné očakávania, tieto ochranné lehoty nie sú spochybňované, pretože počas mnohých rokov, počas ktorých boli tieto lieky na trhu, neboli zistené žiadne náznaky rizika pre spotrebiteľov.

V prípade liekov, ktorých dávka bola upravená, musel výbor CVMP vzhľadom na neexistenciu štandardného súboru údajov na stanovenie bezpečných ochranných lehôt pre jednotlivé lieky, ktoré sú predmetom tohto postupu postúpenia veci, zvážiť iné prístupy s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

Extrapoláciu ochranných lehôt rôznych liekov možno zvážiť len vtedy, ak sa porovnajú a dôkladne zohľadnia rozdiely vo formulácii, ale aj veľkosti častíc a potenciálne rozdiely v kryštalizácii, čo v tomto postupe postúpenia veci nebolo možné.

Posudzovali sa farmakokinetické/farmakodynamické modely a fyziologicky založené farmakokinetické (PBPK) modely, ale výbor CVMP nepovažoval dostupné prístupy modelovania za vhodné na stanovenie nových ochranných lehôt pre tento postup postúpenia veci.

Keďže žiadny z uvedených prístupov sa nepovažoval za vhodný na stanovenie aktualizovaných ochranných lehôt, výbor CVMP založil svoje rozhodnutie na farmakokinetických zásadách a poznatkoch o vlastnostiach látky prokaín-benzylpenicilín, ktoré boli podporené všetkými dostupnými údajmi.

Celkovo možno konštatovať, že dostupné dôkazy nepoukazujú na systémovú akumuláciu prokaín-benzylpenicilínu po opakovaných injekciách. Napriek tomu, vzhľadom na obmedzenia údajov a z nich vyplývajúcu neistotu, výbor CVMP považoval za rozumné pridať k v súčasnosti povoleným ochranným lehotám bezpečnostné rozpätie, aby sa zabezpečila bezpečnosť spotrebiteľov. Preto sa má k schváleným ochranným lehotám liekov, ktorých maximálne trvanie liečby sa predĺži z 3 alebo 5 dní na 7 dní, pridať bezpečnostné rozpätie 2 dni. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že schválené ochranné lehoty sa považovali za bezpečné pre ich povolené dávkovanie – potvrdzuje to aj skutočnosť, že členským štátom EÚ neboli hlásené žiadne signály o závažnom porušení rezíduí penicilínu v potravinách po použití veterinárnych liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilínu v súlade s povolením. Bezpečnostné rozpätie je preto dodatočným preventívnym opatrením.

Pokiaľ ide o mlieko, výbor CVMP dospel k záveru, že dostupné údaje týkajúce sa trvania liečby do 5 dní preukázali, že po druhom dni sa v mlieku vyskytujú ustálené koncentrácie penicilínu. Preto sa neočakávajú zvýšené koncentrácie rezíduí penicilínu v mlieku pri trvaní liečby do 7 dní pri rovnakej dávke a nie je potrebné meniť ochranné lehoty pre mlieko, aby sa zaistila bezpečnosť spotrebiteľov.

Vplyv na bezpečnosť životného prostredia

Výbor CVMP aktualizoval výpočet predpokladanej koncentrácie v pôde tak, aby odrážal navrhované 7-dňové obdobie liečby pre hovädzí dobytok, ošípané a ovce (hniloba paznechtov) s použitím štandardných hodnôt a výpočtov uvedených v usmernení Výboru pre lieky na veterinárne použitie k posudzovaniu vplyvu veterinárnych liekov na životné prostredie na podporu usmernení

Medzinárodnej spolupráce pre harmonizáciu technických požiadaviek na povolenie veterinárnych liekov (VICH) GL6 a GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1-Corr.1).

Pri väčšine povolených dávok je predpokladaná koncentrácia v životnom prostredí (PEC) v pôde pre hovädzí dobytok, ošipané a pri hnilobe paznechtov oviec vyššia ako akčný limit 100 µg/kg. Je to koncentrácia, pri ktorej sa v usmerneniach VICH usudzuje, že existuje potenciálne riziko pre životné prostredie a je dôvodom na začatie experimentálnej II. fázy posúdenia environmentálnych rizík. Keďže II. fáza posúdenia nie je k dispozícii, nebolo možné vyvodiť záver o riziku (alebo neexistencii rizika) prokaín-benzylpenicilínu pre životné prostredie pri použití v prípade hovädzieho dobytku, ošipaných a hniloby paznechtov oviec. Niektoré lieky, na ktoré sa vzťahuje toto postúpenie veci, sú však už povolené s dĺžkou trvania liečby 7 dní alebo viac. Predĺženie trvania liečby pre ostatné lieky na 7 dní by teda viedlo len k rovnakým potenciálnym environmentálnym rizikám v teréne, aké v súčasnosti existujú po použití v prípade hovädzieho dobytku, ošipaných alebo oviec (len hniloba paznechtov) v dôsledku použitia liekov, ktoré sú už povolené s trvaním liečby 7 dní.

Výbor CVMP poznamenal, že existujúce lieky s trvaním liečby 7 dní a viac boli pôvodne povolené pred zavedením potreby posúdenia environmentálnych rizík v súlade s usmerneniami VICH a je nepravdepodobné, že potenciálne riziko pre životné prostredie po použití týchto liekov bolo posúdené. Posúdenie environmentálnych rizík povolených liekov však nebolo zahrnuté do rozsahu tohto postupu postúpenia veci a v prípade existujúcich liekov, ktoré už boli povolené s trvaním liečby 7 dní, neboli zistené žiadne konkrétne dôkazy o environmentálnom riziku týchto liekov.

U koní, kôz a pri väčšiny indikácií u oviec nie je potrebné žiadne ďalšie posúdenie rizika bez ohľadu na dĺžku trvania liečby, pretože sa predpokladá, že sa liečia len jednotlivé zvieratá, a preto je expozícia životného prostredia obmedzená.

Ani u mačiek a psov sa posúdenie environmentálnych rizík nepovažuje za potrebné.

Vplyv na bezpečnosť cieľových zvierat

Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili porovnateľne veľký súbor údajov o bezpečnosti cieľových zvierat a miestnej tolerancii vrátane štúdií bezpečnosti cieľových zvierat a kombinovaných štúdií skúmajúcich farmakokinetiku a/alebo reziduá a miestnu toleranciu pre všetky cieľové druhy zvierat okrem kôz.

Okrem poskytnutia vlastných údajov sa väčšina držiteľov povolenia na uvedenie na trh odvolávala aj na publikovanú literatúru a poskytla komplexný súhrn týkajúci sa potenciálnych obáv o bezpečnosť cieľových zvierat. Stručne povedané, napriek nedostatku štúdií reprodukčnej toxicity je dobre zdokumentované, že prokaín-benzylpenicilín nie je embryotoxický, ani mutagénny, ani karcinogénny. Podľa publikovanej literatúry sú okrem lokálnych reakcií v mieste vpichu akékoľvek iné nežiaduce účinky veľmi zriedkavé, niekoľko známych účinkov patrí väčšinou do komplexu precitlivenosti vrátane akéhokoľvek druhu alergickej reakcie, ako je respiračná tieseň, edém alebo urtikária.

Na základe predložených štúdií výbor CVMP dospel k záveru, že systémové nežiaduce účinky sú veľmi zriedkavé a že prokaín-benzylpenicilín má široké rozpätie bezpečnosti. Reakcie v mieste vpichu sa vyskytli pri rôznych cieľových druhoch zvierat, väčšinou však boli mierne a prechodné.

Pokiaľ ide o vplyv navrhovaných zmien na bezpečnosť cieľových zvierat, možno vyvodiť tieto závery:

Všetky navrhované zmeny a vypustenie indikácií alebo cieľových patogénov by sa nemali týkať bezpečnosti cieľových zvierat.

Zavedenie minimálneho dávkovania 10, 12 alebo 20 mg/kg telesnej hmotnosti pri rôznych cieľových druhoch zvierat by nemalo predstavovať žiadne obavy o bezpečnosť cieľových zvierat.

Dostupné štúdie bezpečnosti cieľových zvierat zahŕňali jednotlivé injekcie do 40 mg/kg a opakované podávanie dávky 30 mg/kg telesnej hmotnosti v prípade hovädzieho dobytku, opakované podávanie dávky 30 mg/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní v prípade oviec a dávky 60 mg/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní v prípade ošípaných, psov a mačiek, pričom neboli zistené žiadne nežiaduce účinky alebo žiadne závažné nežiaduce účinky. Štúdie bezpečnosti cieľových zvierat v prípade koní zahŕňali opakované podania v dávke do 60 mg/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní, pričom pri tomto dávkovaní boli hlásené len mierne a prechodné nežiaduce účinky.

Dostupné údaje o bezpečnosti cieľových zvierat sa vzťahovali na intervaly liečby 24 hodín pre krátkodobu pôsobiace veterinárne lieky pri všetkých cieľových druhoch zvierat, ako aj 72 hodín pre dlhodobu pôsobiace prípravky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín v prípade hovädzieho dobytku a ošípaných.

Zavedenie liečby v trvaní 3 – 7 dní sa nepovažovalo za ohrozenie bezpečnosti cieľových zvierat. Na jednej strane je veľmi nepravdepodobné, že by podávanie veterinárnych liekov počas 7 dní spôsobilo závažné nežiaduce účinky, keďže v štúdiách s dvojnásobnou dávkou počas 5 dní neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky. Na druhej strane, niektoré veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín sú povolené na liečbu trvajúcu 7 dní a dlhšie už mnoho desaťročí bez toho, aby sa na základe farmakovigilančných hlásení odhalili významné neprimerané riziká.

Zdá sa, že trvanie liečby ani dávkovanie neovplyvňujú bezpečnosť v mieste vpichu, keďže tieto lokálne reakcie sa môžu vyskytnúť už po prvej injekcii a nesúvisia s podanou dávkou. To sa preukázalo v dvoch štúdiách na hovädzom dobytku s obmedzením injekčného objemu na jedno miesto vpichu na 20 ml, pričom lokálne reakcie sa vyskytli v prípade zvierat liečených dávkou 20 mg/kg, ktoré väčšinou dostali 1 alebo 2 injekcie, ako aj v prípade zvierat liečených dávkou 40 mg/kg, ktoré väčšinou dostali 3 alebo 4 injekcie.

Aby sa však zohľadnili systémové toxické účinky v prípade mladých prasiatok, ktoré sú prechodné, ale môžu sa považovať za potenciálne smrteľné, najmä pri vyšších dávkach, výbor CVMP odporučil, aby sa v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 3.6 (vzor QRD v9.0)/4.6 (vzor QRD v8.2) a v príslušnej časti písomnej informácie pre používateľov uviedlo súvisiace upozornenie.

Vplyv na riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie

Zahrnutie upozornení týkajúcich sa antimikrobiálnej citlivosti cieľových patogénov do informácií o lieku a vypustenie rezistentných cieľových patogénov na základe vyššie uvedených odporúčaní bude mať pozitívny vplyv na riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Upozorňovanie v informáciách o lieku na špecifické patogény s už aj tak neistou antimikrobiálnou citlivosťou, pri ktorých by použitie prokaín-benzylpenicilínu mohlo viesť k nedostatočnej klinickej účinnosti, podporí veterinárnych lekárov pri rozhodovaní o liečbe v súlade s obozretným používaním.

Zavedenie dolného limitu dávky podľa prístupu podrobne vysvetleného v kapitole o dávkovaní a intervale liečby prispieva k zníženiu rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Odstránenie dávok pod jednotlivými prahovými hodnotami, pre ktoré nie je preukázaná účinnosť, a to ani v prípade najcitlivejších cieľových patogénov pri rôznych cieľových druhoch, by predstavovalo významné zlepšenie z hľadiska rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie.

Okrem toho vypustenie 48-hodinových intervalov liečby pre iné cieľové druhy ako kone predstavuje ďalšie zlepšenie na zníženie rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Zabezpečením primeraných intervalov podávania sa zvyšuje pravdepodobnosť dosiahnutia príslušných tkanivových koncentrácií nad hodnotou MIC počas primerane dlhého obdobia.

Riziko vzniku rezistencie sa považuje za znížené zavedením liečby trvajúcej 3 – 7 dní. Po prvé, minimalizovalo by sa riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie po zlyhaní liečby z dôvodu

nedostatočného trvania liečby. Zabránilo by sa tiež predĺženej liečbe nad 7 dní, ktorá zvyšuje prenikanie antimikrobiálnych látok do životného prostredia, napr. do odpadových vôd, čo podporuje vznik rezistencie. Okrem toho predĺžená liečba potrebná v dôsledku zníženej citlivosti liečených patogénov podporuje vznik antimikrobiálnej rezistencie, preto by sa trvanie liečby malo vždy obmedziť na nevyhnutné minimum.

Pomer prínosu a rizika

Priamy terapeutický prínos

Benzylpenicilín je úzkospektrálne antibiotikum prvej línie, ktoré patrí do kategórie D podľa kategorizácie AMEG. Je najúčinnější proti grampozitívnym baktériám a má obmedzený účinok proti gramnegatívnym baktériám. Veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín v rozsahu tohto postúpenia veci sa už desaťročia používajú v prípade hovädzieho dobytku, koní, oviec, kôz, ošípaných, psov a mačiek na účinnú liečbu širokého spektra infekcií spôsobených baktériami citlivými na benzylpenicilín, ktoré postihujú rôzne orgánové systémy.

Ďalšie prínosy

Veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín sú dobre tolerované, väčšinou spôsobujú len mierne lokálne reakcie v mieste vpichu a nespôsobujú žiadne závažné systémové nežiaduce účinky v prípade cieľových zvierat.

Antimikrobiálna rezistencia na benzylpenicilín je dobre opísaná. Niektoré cieľové patogény, najmä grampozitívne baktérie, sú však naďalej citlivé na benzylpenicilín.

Posúdenie rizika

Kvalita a bezpečnosť používateľov neboli predmetom tohto postupu postúpenia veci, a preto neboli osobitne hodnotené.

V prípade niektorých liekov zahrnutých do tohto postupu postúpenia veci bolo identifikované riziko poukazujúce na nevhodnú dávkovaciu schému, t. j. príliš nízke dávkovanie, príliš krátke, ako aj príliš dlhé trvanie liečby a príliš dlhé intervaly liečby súvisiace s príslušnými indikáciami.

Riziko nevhodnej dávkovacej schémy je spojené so zvýšeným rizikom vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Pokiaľ ide o posledné uvedené, boli rozpoznané konkrétne cieľové patogény, ktoré vykazujú získanú rezistenciu, nízku citlivosť alebo dokonca prirodzenú rezistenciu.

Okrem toho boli identifikované indikácie, ktoré nie sú v súlade so súčasnými vedeckými poznatkami.

Okrem systémových toxických účinkov v prípade mladých prasiatok sa nezistili žiadne ďalšie riziká, pokiaľ ide o zdravie cieľových zvierat.

Potenciálne riziko pre bezpečnosť spotrebiteľov, pokiaľ ide o ochranné lehoty, sa zistilo pri tých liekoch, v prípade ktorých sa trvanie liečby predlžuje až na 7 dní.

Čo sa týka liekov používaných v prípade mačiek, psov, koní, kôz a väčšiny indikácií v prípade oviec je expozícia životného prostredia nízka, a preto sa nepredpokladá žiadne riziko pre životné prostredie. Z dôvodu vyššej expozície by teoreticky mohlo existovať potenciálne riziko pre životné prostredie v prípade liekov používaných pri hovädzom dobytku, ošípaných a hnilobe paznechtov oviec.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Riziká súvisiace s účinnosťou a vznikom antimikrobiálnej rezistencie sa zmiernia úpravou minimálneho limitu dávkovania na 10 mg/kg telesnej hmotnosti pri hovädzom dobytku, ovciach, kozách

a ošípaných, 12 mg/kg telesnej hmotnosti pri koňoch, 20 mg/kg telesnej hmotnosti pri psoch a mačkách a zrušením 48-hodinových intervalov podávania pri všetkých cieľových druhoch zvierat okrem koní a pri koňoch, ak je dávkovanie nižšie ako 20 mg/kg telesnej hmotnosti, ako aj zosúladením trvania liečby na 3 až 7 dní pre všetky lieky.

Ďalšími opatreniami na riadenie rizík je vypustenie niektorých indikácií a niekoľkých cieľových patogénov, ako aj zahrnutie upozornení do informácií o lieku s cieľom uviesť rezistenciu alebo zníženú antimikrobiálnu citlivosť pri konkrétnych cieľových patogénoch.

Indikácie a cieľové patogény, ktoré nie sú v súlade so súčasnými vedeckými poznatkami alebo súčasnou nomenklatúrou, je potrebné preformulovať alebo vypustiť.

Riziko súvisiace s bezpečnosťou pri mladých prasiatkach sa zmierni zahrnutím upozornenia do informácií o lieku.

Riziko pre spotrebiteľov, keď sa maximálne trvanie liečby harmonizuje na 7 dní, sa bude kontrolovať pridaním druhej ochranné lehoty pre jedlé tkanivá. Prvá ochranná lehota predstavuje už stanovenú ochrannú lehodu pre pôvodne schválené trvanie liečby, zatiaľ čo druhá ochranná lehota sa vzťahuje na predĺženie trvania liečby z 3 alebo 5 dní na 7 dní a je charakterizované dodatočným bezpečnostným rozpätím 2 dní. Výbor CVMP okrem toho rozhodol, že ochranné lehoty pre mlieko nie je potrebné meniť, aby sa zaistila bezpečnosť spotrebiteľov.

Keďže v rámci tohto postúpenia veci sa neposudzovalo riziko pre životné prostredie, pretože na trhu už existujú niektoré lieky s trvaním liečby 7 dní alebo viac bez preukázaného bezpečnostného rizika, nebudú zahrnuté žiadne ďalšie opatrenia na zmiernenie rizika na ochranu životného prostredia. Všetky opatrenia na zmiernenie rizika v existujúcich liekoch zostanú zachované.

Hodnotenie celkového pomeru prínosu a rizika

Injekčné prípravky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín sa považujú za účinné lieky proti rôznym komplexom chorôb spôsobených citlivými baktériami pri cieľových druhoch hovädzieho dobytku, oviec, kôz, koní, ošípaných, psov a mačiek. Benzylpenicilín je antibiotikum kategórie D podľa kategorizácie AMEG, ktoré sa má používať ako liečba prvej línie vždy, keď je to možné.

Tak ako každé iné antibiotikum, aj benzylpenicilín sa má používať obozretne a len vtedy, ak je to potrebné z lekárskeho hľadiska. Okrem toho by sa malo zabrániť akémukoľvek zbytočnému použitiu, príliš dlhým obdobiam liečby a poddávkovaniu, ako uvádza Odborná skupina ad hoc pre antimikrobiálne poradenstvo (AMEG).

Hodnotenie dávkovania, intervalu podávania a trvania liečby odhalilo v prípade niektorých liekov, ktorých sa toto odporúčanie týka, príliš nízke dávkovanie, príliš krátke aj príliš dlhé trvanie liečby a príliš dlhé intervaly liečby. Preto je potrebné upraviť dávkovaciu schému týchto liekov tak, aby sa zabezpečilo ich účinné používanie pri navrhovaných indikáciách a zároveň sa minimalizovalo riziko vzniku antimikrobiálnej rezistencie. Okrem toho je potrebné revidovať indikácie veterinárnych liekov, najmä s ohľadom na súčasnú situáciu v oblasti citlivosti cieľových patogénov.

Trvanie liečby sa ďalej hodnotilo s ohľadom na riziká pre bezpečnosť cieľových zvierat, životné prostredie a bezpečnosť spotrebiteľov v súvislosti s ochrannými lehotami. Pomer prínosu a rizika zostáva nezmenený, pokiaľ ide o bezpečnosť cieľových zvierat a životné prostredie. Pokiaľ ide o ochranné lehoty, na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov sa zvažili navrhované dodatočné ochranné lehoty pre jedlé tkanivá, ako aj zachovanie v súčasnosti povolených ochranných lehôt pre mlieko.

Záver týkajúci sa pomeru prínosu a rizika

Po zvážení dôvodov postúpenia veci a údajov, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, dospel výbor CVMP k záveru, že pre dotknuté lieky ostáva celkový pomer prínosu a rizika pozitívny za predpokladu vykonania odporúčaných zmien uvedených v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

Odôvodnenie zmien v informáciách o lieku (súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov)

Kedže:

- Výbor CVMP zvážil postup postúpenia veci podľa článku 82 nariadenia (EÚ) 2019/6 v prípade veterinárnych liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín ako jedinú účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie na intramuskulárne a subkutánne cesty podania.
- Výbor CVMP preskúmal dostupné údaje na podporu indikácií, dávkovania (vrátane intervalu podávania), trvania liečby, odbúravania rezíduí, environmentálneho rizika, bezpečnosti cieľových zvierat a rizika vzniku antimikrobiálnej rezistencie pre verejné zdravie.
- Výbor CVMP poznamenal, že veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín sú podľa predchádzajúcich regulačných a vedeckých rámcov povolené už desaťročia.
- Výbor CVMP usúdil, že prokaín-benzylpenicilín je antimikrobiálna látka s úzkym spektrom účinku a širokým bezpečnostným rozpätím, ktorá je stále vo všeobecnosti účinná proti mnohým bežným chorobám zvierat určených na výrobu potravín. Výbor CVMP považoval za dôležité poskytnúť praktickým veterinárnym lekárom potrebné nástroje na správne používanie prokaín-benzylpenicilínu ako antimikrobika prvej voľby v súlade s odporúčaniami AMEG, usmerneniami a vnútroštátnymi politikami.
- Vzhľadom na uvedené skutočnosti a na základe dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že indikácie a dávkovacie schémy (veľkosť dávky a trvanie liečby) príslušných veterinárnych liekov je potrebné revidovať.
- V prípade liekov, ktorých dávkovacia schéma bola zmenená, dospel výbor CVMP k záveru, že by sa mali prehodnotiť aj ochranné lehoty pre mäso a vedľajšie jatočné produkty z liečených zvierat, a to pridaním dvojdňového bezpečnostného rozpätia s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov. Výbor CVMP sa domnieva, že ochranné lehoty pre mlieko už poskytujú dostatočnú záruku bezpečnosti spotrebiteľov a nie je potrebné ich meniť.
- Výbor CVMP považoval za prospešné zahrnúť do informácií o lieku ďalšie informácie týkajúce sa spôsobu účinku prokaín-benzylpenicilínu a aktuálnej citlivosti cieľových patogénov s cieľom podporiť účinné používanie príslušných liekov na konkrétne indikácie.

Stanovisko výboru CVMP

Výbor CVMP preto usúdil, že pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich prokaín-benzylpenicilín ako jedinú účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie na intramuskulárne a subkutánne podanie je naďalej priaznivý za predpokladu vykonania zmien v informáciách o lieku, ako je uvedené v prílohe III.

Výbor CVMP preto odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce prokaín-benzylpenicilín ako jedinú účinnú látku vo forme injekčnej suspenzie.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Poznámka:

Tieto zmeny v príslušných častiach informácií o lieku sú výsledkom postupu postúpenia veci.

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Existujúce informácie o lieku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu podľa potreby) tak, aby odzrkadľovali dohodnuté znenie, ako je uvedené nižšie, len pre intramuskulárne a subkutánne cesty podania.

A. Súhrn charakteristických vlastností lieku

3.2 Indikácie na použitie pre každý cieľový druh (vzor QRD v9.0)/4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov (vzor QRD v8.2)

V prípade potreby vymažte tieto patogény:

Všetky druhy patriace do radu Enterobacterales, najmä *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.
Bacteroides fragilis
Bordetella bronchiseptica
Campylobacter spp.
Nocardia spp.
Pseudomonas spp., najmä *Pseudomonas aeruginosa*
Rickettsia spp.
Druhy patriace do skupiny *Staphylococcus intermedius*, najmä *S. intermedius* a *S. pseudintermedius*
Druhy *Staphylococcus* spp. produkujúce beta-laktamázu

V prípade potreby vymažte nasledovné:

- Akákoľvek indikácia pre salmonelózu.
- „Záduch“ pri všetkých cieľových druhoch zvierat okrem koní.
- „Zadržaná placenta“ pri všetkých cieľových druhoch zvierat okrem koní.

V prípade potreby nahradte:

- Výraz „*Staphylococcus aureus* (rezistentný voči penicilínu G)“ výrazom „*Staphylococcus aureus*“.
- Výraz „zadržaná placenta“ výrazom „prevencia akútnej septickej metritídy spôsobenej zadržanými plodovými obalmi“ u koní.

V prípade potreby zrevidujte túto nomenklatúru:

„*Glaserella parasuis*“ namiesto „*Haemophilus parasuis*“.
„*Mannheimia haemolytica*“ namiesto „*Pasteurella haemolytica*“.
„*Trueperella pyogenes*“ namiesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“, „*Corynebacterium pyogenes*“.

3.4 Osobitné upozornenia (vzor QRD v9.0)/4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh (vzor QRD v8.2)

Doplňte nasledujúce odporúčanie ku všetkým veterinárnym liekom:

Po absorpcii benzylpenicilín slabo preniká cez biologické membrány (napr. hematoencefalickú bariéru), pretože je ionizovaný a zle rozpustný v lipidoch. Použitie tohto lieku na liečbu meningitídy alebo infekcií CNS spôsobených napr. baktériami *Streptococcus suis* alebo *Listeria monocytogenes* nemusí byť účinné. Okrem toho benzylpenicilín slabo preniká do buniek cicavcov, preto tento liek môže mať slabý účinok pri liečbe intracelulárnych patogénov, napr. *Listeria monocytogenes*.

Doplňte podľa potreby toto znenie, pričom zohľadnite cieľové patogény povolené pri cieľových druhoch v jednotlivých povoleniach na uvedenie na trh:

Zvýšené hodnoty MIC alebo bimodálne distribučné profily naznačujúce získanú rezistenciu boli hlásené pre tieto baktérie:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. spôsobujúci MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. a *S. suis* pri ošipaných;
- *Fusobacterium necrophorum* spôsobujúce metritídu a *Mannheimia haemolytica* (len v niektorých členských štátoch), ako aj *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* pri hovädzom dobytku;
- *S. aureus*, koaguláza-negatívne stafylokoky a *Enterococcus* spp. pri psoch;
- *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* pri mačkách.

Použitie veterinárneho lieku môže mať za následok nedostatočný klinický účinok pri liečbe infekcií spôsobených týmito baktériami.

3.6 Nežiaduce účinky (vzor QRD v9.0)/4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť) (vzor QRD v8.2)

Doplňte ku všetkým veterinárnym liekom povoleným na použitie v prípade prasiatok toto znenie:

Pri mladých prasiatkach boli pozorované systémové toxické účinky, ktoré sú prechodné, ale môžu byť aj smrteľné, najmä pri vyšších dávkach.

3.9 Cesty podania a dávkovanie (vzor QRD v9.0)/4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku (vzor QRD v8.2)

Nahradte pri všetkých veterinárnym liekoch súčasné odporúčanie týkajúce sa trvania liečby týmto tvrdením:

Liečba trvá 3 až 7 dní.

Doplňte nasledujúce odporúčanie ku všetkým veterinárnym liekom:

Doba liečby sa má zvoliť podľa klinických potrieb a individuálnej rekonvalescencie liečeného zvieraťa. Je potrebné zohľadniť dostupnosť cieľového tkaniva a charakteristiku cieľového patogénu.

V prípade potreby vymažte akýkoľvek odkaz na 48-hodinový interval liečby:

- pri iných cieľových druhoch zvierat ako koní,
- pri koňoch, ak sú dávky nižšie ako 20 mg/kg živej hmotnosti.

V prípade, že sú povolené nižšie dávky, nahradte dolný limit dávkovania:

10 mg/kg živej hmotnosti pri hovädzom dobytku, ovciach, kozách a ošipaných,

12 mg/kg živej hmotnosti pri koňoch,

20 mg/kg živej hmotnosti pri psoch a mačkách.

Špecifické odporúčania týkajúce sa dávkovania vyššieho ako to, ktoré je uvedené vyššie, a rozsahy dávok by sa mali zachovať.

3.12 Ochranné lehoty (vzor QRD v9.0)/4.11 Ochranná (-é) lehota (-y) (vzor QRD v8.2)

Ochranné lehoty pre mäso a vedľajšie jatočné produkty by sa mali zmeniť takto:

[Druhy]

Mäso a vnútornosti: x dní^[1] pri trvaní liečby <3 dni> <3 – 5 dní>^[2]

y dní^[3] pri trvaní liečby <4 – 7 dní> <6 – 7 dní>^[4]

^[1] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch

^[2] pôvodne schválené trvanie liečby

[3] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch + bezpečnostné rozpätie 2 dni

[4] predĺženie trvania liečby z 3 alebo 5 dní na 7 dní

[text]: Informácie, ktoré sa majú vyplniť

<text>: Možnosti, ktoré sa majú zvoliť podľa potreby

4.2 Farmakodynamika (vzor QRD v9.0)/5.1 Farmakodynamické vlastnosti (vzor QRD v8.2)

Ku všetkým veterinárnym liekom by sa malo doplniť toto znenie:

Rad Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, väčšina druhov *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. a *Pseudomonas* spp., ako aj druhy *Staphylococcus* spp. produkujúce beta-laktamázu sú rezistentné.

V prípade potreby vymažte nasledovné:

Všetky cieľové baktérie, ktoré sa nachádzajú v tejto časti, ale nie sú uvedené v indikáciách.

V prípade potreby vymažte tieto patogény:

Všetky druhy patriace do radu Enterobacterales, najmä *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., najmä *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Druhy patriace do skupiny *Staphylococcus intermedius*, najmä *S. intermedius* a *S. pseudintermedius*

Druhy *Staphylococcus* spp. produkujúce beta-laktamázu

V prípade potreby nahradte:

Výraz „*Staphylococcus aureus* (rezistentný voči penicilínu G)“ výrazom „*Staphylococcus aureus*“.

V prípade potreby zrevidujte túto nomenklatúru:

„*Glaserella parasuis*“ namiesto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namiesto „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ namiesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

B. Označenie obalu

Vonkajší obal

7. OCHRANNÉ LEHOTY (vzor QRD v9.0)/ 8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y) (vzor QRD v8.2)
--

Ochranné lehoty pre mäso a vedľajšie jatčné produkty by sa mali zmeniť takto:

[Druhy]

Mäso a vnútornosti: x dní^[1] pri trvaní liečby <3 dni> <3 – 5 dní>^[2]

y dní^[3] pri trvaní liečby <4 – 7 dní> <6 – 7 dní>^[4]

[1] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch

[2] pôvodne schválené trvanie liečby

[3] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch + bezpečnostné rozpätie 2 dni

[4] predĺženie trvania liečby z 3 alebo 5 dní na 7 dní

[text]: Informácie, ktoré sa majú vyplniť

<text>: Možnosti, ktoré sa majú zvoliť podľa potreby

Vnútorň obal

5. OCHRANNÉ LEHOTY (vzor QRD v9.0)/ 5. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y) (vzor QRD v8.2)
--

Ochranné lehoty pre mäso a vedľajšie jatocňé produkty by sa mali zmeniť takto:

[Druhy]

Mäso a vnútorňosti: x dní^[1] pri trvaní liečby <3 dni> <3 – 5 dní>^[2]

y dní^[3] pri trvaní liečby <4 – 7 dní> <6 – 7 dní>^[4]

^[1] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch

^[2] pôvodne schválené trvanie liečby

^[3] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch + bezpečnostné rozpätie 2 dni

^[4] predĺženie trvania liečby z 3 alebo 5 dní na 7 dní

[text]: Informácie, ktoré sa majú vyplniť

<text>: Možnosti, ktoré sa majú zvoliť podľa potreby

C. Písomná informácia pre používateľov

4. Indikácie na použitie (vzor QRD v9.0)/4. INDIKÁCIA(-E) (vzor QRD v8.2)

V prípade potreby vymažte tieto patogény:

Všetky druhy patriace do radu Enterobacterales, najmä *Salmonella* spp., *Escherichia coli* a *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., najmä *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Druhy patriace do skupiny *Staphylococcus intermedius*, najmä *S. intermedius* a *S. pseudintermedius*

Druhy *Staphylococcus* spp. produkujúce beta-laktamázu

V prípade potreby vymažte nasledovné:

- Akákoľvek indikácia pre salmonelózu.

- „Záduch“ pri všetkých cieľových druhoch zvierat okrem koní.

- „Zadržaná placenta“ pri všetkých cieľových druhoch zvierat okrem koní.

V prípade potreby nahradte:

- Výraz „*Staphylococcus aureus* (rezistentný voči penicilínu G)“ výrazom „*Staphylococcus aureus*“.

- Výraz „zadržaná placenta“ výrazom „prevencia akútnej septickej metritídy spôsobenej zadržanými plodovými obalmi“ v prípade koní.

V prípade potreby zrevidujte túto nomenklatúru:

„*Glaserella parasuis*“ namiesto „*Haemophilus parasuis*“.

„*Mannheimia haemolytica*“ namiesto „*Pasteurella haemolytica*“.

„*Trueperella pyogenes*“ namiesto „*Actinomyces pyogenes*“, „*Arcanobacterium pyogenes*“,

„*Corynebacterium pyogenes*“.

6. Osobitné upozornenia (vzor QRD v9.0)/12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA (vzor QRD v8.2)
Osobitné upozornenia: (Vzor QRD v9.0)/Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:
(vzor QRD v8.2)

Doplňte nasledujúce odporúčanie ku všetkým veterinárnym liekom:

Po absorpcii benzylpenicilín slabo preniká cez biologické membrány (napr. hematoencefalickú bariéru), pretože je ionizovaný a zle rozpustný v lipidoch. Použitie tohto lieku na liečbu meningitídy alebo infekcií CNS spôsobených napr. baktériami *Streptococcus suis* alebo *Listeria monocytogenes* nemusí byť účinné. Okrem toho benzylpenicilín slabo preniká do buniek cicavcov, preto tento liek môže mať slabý účinok pri liečbe intracelulárnych patogénov, napr. *Listeria monocytogenes*.

Doplňte podľa potreby toto znenie, pričom zohľadnite cieľové patogény povolené pri cieľových druhoch v jednotlivých povoleniach na uvedenie na trh:

Zvýšené hodnoty MIC alebo bimodálne distribučné profily naznačujúce získanú rezistenciu boli hlásené pre tieto baktérie:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. spôsobujúci MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. a *S. suis* pri ošípavých;
- *Fusobacterium necrophorum* spôsobujúce metritídu a *Mannheimia haemolytica* (len v niektorých členských štátoch), ako aj *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* a *Trueperella pyogenes* pri hovädzom dobytku;
- *S. aureus*, koaguláza-negatívne stafylokoky a *Enterococcus* spp. pri psoch;
- *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus felis* pri mačkách.

Použitie veterinárneho lieku môže mať za následok nedostatočný klinický účinok pri liečbe infekcií spôsobených týmito baktériami.

7. Nežiaduce účinky (vzor QRD v9.0)/6. NEŽIADUCE ÚČINKY (vzor QRD v8.2)

Doplňte ku všetkým veterinárnym liekom povoleným na použitie v prípade prasiatok toto znenie:

Pri mladých prasiatkach boli pozorované systémové toxické účinky, ktoré sú prechodné, ale môžu byť aj smrteľné, najmä pri vyšších dávkach.

8. Dávkovanie pre každý druh, cesty a spôsob podania lieku (vzor QRD v9.0)/8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU (vzor QRD v8.2)

Nahradte pri všetkých veterinárnych liekoch súčasné odporúčanie týkajúce sa trvania liečby týmto tvrdením:

Liečba trvá 3 až 7 dní.

Doplňte nasledujúce odporúčanie ku všetkým veterinárnym liekom:

Doba liečby sa má zvoliť podľa klinických potrieb a individuálnej rekonvalescencie liečeného zvierťa. Je potrebné zohľadniť dostupnosť cieľového tkaniva a charakteristiku cieľového patogénu.

V prípade potreby vymažte akýkoľvek odkaz na 48-hodinový interval liečby:

- pri iných cieľových druhoch zvierat ako koní,
- pri koňoch, ak sú dávky nižšie ako 20 mg/kg živej hmotnosti.

V prípade, že sú povolené nižšie dávky, nahradte dolný limit dávkovania:

10 mg/kg živej hmotnosti pri hovädzom dobytku, ovciach, kozách a ošípaných,
12 mg/kg živej hmotnosti pri koňoch,
20 mg/kg živej hmotnosti pri psoch a mačkách.

Špecifické odporúčania týkajúce sa dávkovania vyššieho ako to, ktoré je uvedené vyššie, a rozsahy dávok by sa mali zachovať.

10. Ochranné lehoty (vzor QRD v9.0)/**10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)** (vzor QRD v8.2)

Ochranné lehoty pre mäso a vedľajšie jatočné produkty by sa mali zmeniť takto:

[Druhy]

Mäso a vnútornosti: x dní^[1] pri trvaní liečby <3 dni> <3 – 5 dní>^[2]

y dní^[3] pri trvaní liečby <4 – 7 dní> <6 – 7 dní>^[4]

^[1] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch

^[2] pôvodne schválené trvanie liečby

^[3] pôvodne schválená ochranná lehota v dňoch + bezpečnostné rozpätie 2 dni

^[4] predĺženie trvania liečby z 3 alebo 5 dní na 7 dní

[text]: Informácie, ktoré sa majú vyplniť

<text>: Možnosti, ktoré sa majú zvoliť podľa potreby