

**ANNEX I: NAMNLISTA FÖR BENZATIN-BENSYLPENICILLININNEHÅLLANDE VETERINÄRMEDICINSKA PRODUKTER TILL
DJURARTER SOM ANVÄNDS FÖR LIVSMEDELSPRODUKTION OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I EU'S
MEDLEMSLÄNDER, ISLAND OCH NORGE**

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Österrike	Duphapen	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Wyeth-Lederle Pharma GmbH	Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria
	Duplocillin	Benzathine benzylpenicillin 128.75 mg/ml Procaine benzylpenicillin 154.43 mg/ml	Intervet	Siemensstr. 105 A-1210 Wien Austria
	Serocillin Depot	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Rd Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Norocillin Long acting	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Belgien	Peni-Kel L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Kela Laboratória N.V.	St Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium
	Retardpen	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	V.M.D. N.V.	Berendonk 74 B-2370 Arendonk Belgium
	Emdopen 150+150 L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine hydrochloride 20 mg/ml	Emdoka bvba	J. Lijsenstraat 16 B-2321 Hoogstraten Belgium
	Duplocilline L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet Belgium	Raghenon Park, Dellingstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen L.A.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Danmark	Duplocillin Vet	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International bv	Wim de Körverstraat 35, P.O. Box 31 NL-5830 AA - Boxmeer The Netherlands
Finland	Duplocillin LA vet inj (150 mg/ml)	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet Oy	Tuupakantie 7 A FIN-01740 Vantaa Finland

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Frankrike	Uniject	Benzathine benzylpenicillin 74 mg/ml Procaine benzylpenicillin 57 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 64 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 15 mg/ml Procaine benzylpenicillin 15 mg/ml	Fort Dodge Santé Animal	22-24 Ave Marcel Dassault, B.P. 440 F-37204 Tours Cedex 3 France
	Duplocilline	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet	Rue Olivier de Serres, Angers Technopole F-49071 Beaucouzé France
	Dipene 5 + 5	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
	Shotapen	Benzathine benzylpenicillin 100 mg/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 16.4 mg/ml	Virbac S.A.	13 ^{ème} rue – LID, BP 27 F-06511 Carros Cedex France
Tyskland	Strepdipend Suspension ölig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Procaine benzylpenicillin 30.0 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 196.4 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Strepdipend Suspension wässrig	Benzathine benzylpenicillin 91.67 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 157.15 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG	Hallesche Landstrasse 105b D-06406 Bernburg Germany
	Veracin compositum	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml Procaine hydrochloride 20.0 mg/ml	Albert Albrecht GmbH & Co. KG	Hauptstrasse 6-8 D-88326 Aulendorf Germany
	Vetripin Depot N	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 118.69 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 263.15 mg/ml	CEVA Tiergesundheit GmbH	Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany
	Langzeit-penicillin und Dihydrostreptomycin ad us. vet	Benzathine benzylpenicillin 76.19 mg/ml Procaine benzylpenicillin 120.00 mg/ml Dihydrostreptomycin sulphate 258.0 mg/ml	AniMedica GmbH	Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany
	Belamycin 300	Benzathine benzylpenicillin 127.0 mg/ml Procaine benzylpenicillin 149.9 mg/ml	Bela-Pharm	Lohner Str. 19 D-49377 Vechta Germany
Grekland	Fatromycine – S	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 200 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Grekland (forts.)	Hipracillin retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Av. La Selva 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Irland	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Limited	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
	Duphaphen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
Italien	Rubrocillina Forte Veterinaria	Benzathine benzylpenicillin 250,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 100 mg/ml	Gellini International & Intervet Italy	Via Walter Tobagi, 7 I-20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy
	Liquicil (3 different pack sizes all with same strength)	<u>Liquicil 5 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 20 + 20:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Liquicil 50 + 50:</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	A.C.R.A.F. S.p.A. - Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	P.le della Stazione snc I-00040 S. Palomba-Pomezia - Roma Italy
	Ritardomicina	Benzathine benzylpenicillin 6,000,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 20 mg/ml Streptomycin sulphate 20 mg/ml	Azienda Farmaceutica Italiana S.r.l.	Via A. De Gasperi 47 I-21040 Sumirago (VA) Italy

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Italien (forts.)	Fatromicina Ritardo (3 strengths)	<u>Strength 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 5000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 30,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 20,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 133.5 mg/ml <u>Strength 3 + 2.5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 75,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 75,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.7 mg/ml <u>Strength 6 + 5:</u> Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Sodium benzylpenicillin 90,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 60,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 333.75 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Lugabiotic (4 pack sizes – all with same strength)	<u>Flacone 1 + 1:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 3 + 3:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 6 + 6:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml <u>Flacone 10 + 10:</u> Benzathine benzylpenicillin 166,667 IU/ml Sodium benzylpenicillin 66,667 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Streptomycin sulphate 333 mg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Neotardocillina 12,5%	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Streptomycin sulphate 50 mg/ml	VAAS Industria Chimica Farmaceutica Srl	Via Siena, 268 I-47032 Capocolle di Bertinoro (FC) Italy

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Italien (forts.)	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Luxemburg	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapen LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Nederländerna				
Portugal	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal
	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hoogstraten Belgium

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Portugal (forts.)	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Spanien	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypyridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain

Medlemsland	Produktnamn	Styrka	Företagsnamn	Adress
Spanien (forts)	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párrco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párrco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párrco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Sverige				
Storbritannien	Duphopen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland
Island	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Norge				

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

1. Inledning

Bensylpenicillin är ett bakteriedödande antibiotikum som är verksamt mot de flesta grampositiva bakterier, gramnegativa kulbakterier och vissa andra gramnegativa bakterier, spiroketer och aktinomyceter. Bensylpenicillin är inte verksamt mot penicillinasproducerande stammar. De lägsta hämmande koncentrationerna (MIC) av bensylpenicillin är över lag låga. MIC-värdena *in vitro* för mottagliga organismer ligger i intervallet 0,06–0,125 µg/ml. Grampositiva bakterier är mer mottagliga än gramnegativa. Den bakteriedödande verkan av bensylpenicillin är tidsberoende (koncentrationsoberoende). Därför måste koncentrationen i serum hållas över brytpunkten under en väsentlig del av tiden mellan tillförseltidpunkterna.

Den 3 oktober 2001 hänsköts Irish Medicines Board i Irland, i enlighet med artikel 20 i rådets direktiv 81/851/EEG i dess senaste lydelse, ett ärende till EMEA som avsåg godkännandena för försäljning för alla veterinärmedicinska läkemedel som innehåller injicerbara formuleringar av benzatin-bensylpenicillin och är avsedda att ges till djurarter som används för livsmedelsproduktion. Irish Medicines Board hade beslutat att återkalla godkännandena för försäljning i Irland för injicerbara preparat med långsam frisättning som innehåller benzatin-bensylpenicillin, eftersom det hade påträffats restmängder av (bensyl)penicillin utöver gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder (MRL) i vävnad (injektionsställen) hos behandlade djur efter karenstidens utgång. Med anledning av detta uppmanades CVMP att yttra sig om huruvida det – med beaktande av de tillgängliga uppgifterna och den publicerade litteraturen om hur snabbt rester av benzatin-bensylpenicillin försvinner när läkemedlet tillförs genom injektion – var lämpligt att förlänga karenstiden med hänsyn tagen till gemenskapens intresse av att slå vakt om konsumenternas säkerhet.

2. Fastställandet av MRL-värdena för penicillin

Ett flertal fall där människor hade fått allergiska reaktioner efter att ha ätit mat som innehöll rester av penicillin granskades av FAO:s och WHO:s gemensamma expertkommitté för livsmedelstillsatser (JECFA). Sedan dess har fler fall som inte var tillgängliga för JECFA rapporterats i den publicerade litteraturen. Det stod klart att penicillinrester hade orsakat allergiska reaktioner hos konsumenter och att vissa av dessa reaktioner hade varit allvarliga.

Vid fastställandet av MRL-värden för penicillinerna använde CVMP samma metod som JECFA. Eftersom JECFA kände till fall av allergiska reaktioner vid mycket låga doser, rekommenderade man att det dagliga intaget av bensylpenicillin från mat skulle hållas så lågt som möjligt – under alla omständigheter under 30 µg. CVMP fastställde MRL-värden som skulle medföra att konsumenternas samlade intag genom mat inte översteg denna gräns på 30 µg. Detta innebar att de MRL-värden som CVMP bestämde var 50 µg/kg för ätlig vävnad. Rekommendationen byggde på resultaten från studier på människor, samtidigt som JECFA visste att detta acceptabla dagliga intag (ADI) inte fullständigt undanröjer risken för särskilt känsliga individer. Med andra ord byggde ADI för bensylpenicillin inte på någon konstaterad nivå där inga effekter hade observerats i en långtidsstudie av den mest känsliga djurarten, vilket är den vanligaste metoden för att fastställa ADI och skulle återspegla en livstidsexponering för ämnet i fråga. I stället byggde ADI-värdet på en metod där man beaktade de akuta allergieffekterna av bensylpenicillin på människor, eftersom dessa effekter ansågs vara den mest relevanta faktorn i utvärderingen av säkerheten hos bensylpenicillin.

3. Studier av läkemedelsresters försvinnande

I de studier av läkemedelsresternas försvinnande hos nötkreatur som gjordes före 1990 använde man biologiska metoder som inte var validerade. Resterna extraherades ur vävnaden med hjälp av system som var vattenbaserade i stället för lösningsmedelsbaserade. Metoden innefattade inte något steg för deproteinering eller något steg där benzatin-bensylpenicillin hydrolyserades till bensylpenicillin. Därför underskattades sannolikt restmängderna. Trots dessa brister påträffades restmängder på upp till 246 µg/kg vid injektionsstället 45 dagar efter tillförsel i en studie och restmängder på upp till 678 µg/kg vid injektionsstället 56 dagar efter sista tillförseln av ett kommersiellt preparat i en annan studie. Sedan man konstaterat problemen med anknytning till biologiska metoderna genomfördes nya studier med lämpligare analysmetoder. I en studie påträffades restmängder på upp till 2 270 µg/kg (mer än 45 gånger MRL-värdet på 50 µg/kg) i vävnad från injektionsstället vid den sista tidpunkten, 42 dagar efter behandling. I en annan studie påträffades restmängder på upp till 643 µg/kg (mer än 12 gånger MRL) i vävnad från injektionsstället vid den sista tidpunkten, 50 dagar efter behandling. Restkoncentrationerna vid injektionsstället varierade mycket, vilket tyder på betydande variation mellan enskilda djur. Till följd av detta kunde man i vissa studier inte se någon minskning med tiden av restkoncentrationerna. Ingen av de tillgängliga studierna kan läggas till grund för fastställandet av karenstider för nötkreatur.

I de studier av läkemedelsresternas försvinnande hos svin som gjordes före 1990 använde man biologiska metoder som inte var validerade. Resterna extraherades ur vävnaden med hjälp av system som var vattenbaserade i stället för lösningsmedelsbaserade, och metoden innefattade inte något steg för deproteinering eller något steg där benzatin-bensylpenicillin hydrolyserades till bensylpenicillin. Därför underskattades sannolikt restmängderna. Trots dessa brister påträffade man i en studie restmängder över MRL-värdet på 50 µg/kg i vävnad från injektionsstället under hela tiden fram till och med den sista undersökta tidpunkten (72 dagar). På senare tid har det genomförts studier med en lämplig analysmetod. I en studie påträffades restmängder på upp till 122 µg/kg (mer än dubbla MRL-värdet på 50 µg/kg) i vävnad från injektionsstället vid den sista tidpunkten, 35 dagar efter behandling. I en annan studie påträffades restmängder på upp till 279 µg/kg (mer än fem gånger MRL-värdet) i vävnad från injektionsstället vid den sista tidpunkten, 50 dagar efter behandling. Dessutom varierade mängden läkemedelsrester vid injektionsstället extremt mycket, vilket visar att variationen mellan enskilda djur är betydande. I vissa studier fanns det ingen tydlig tendens att restkoncentrationerna minskade med tiden. Ingen av studierna kan läggas till grund för fastställandet av karenstider för svin.

De studier av läkemedelsresternas försvinnande hos får som gjordes före 1990 har samma brister som de tidiga studierna på nötkreatur och svin, dvs. att extraktionsmetoden var otillfredsställande, att det saknades deproteineringsssteg och att icke validerade biologiska metoder användes. I dessa bristfälliga studier visade sig restmängderna i vävnad från injektionsstället vara extremt variabla och persistenta. I en studie fann man att restmängden i vävnadsprover från injektionsstället som togs 42 dagar efter behandling varierade från mindre än 3 µg/kg till 40 260 µg/kg (mer än 800 gånger MRL-värdet). I en nyare studie rapporterades restmängder mellan 20,7 µg/kg och 649 µg/kg (mer än 12 gånger MRL-värdet) 35 dagar efter behandling (sista tidpunkten). Ingen av dessa studier kan läggas till grund för fastställandet av karenstider för får.

CVMP hade inte tillgång till några uppgifter om läkemedelsresternas försvinnande hos de andra arter för vilka det finns godkännande för försäljning, bl.a. häst, get och fjäderfä.

Ingen av de tillgängliga studierna av läkemedelsresternas försvinnande bekräftade lämpligheten hos de karenstider som för närvarande tillämpas i medlemsstaterna på injicerbara läkemedel som innehåller benzatin-bensylpenicillin.

4. Slutsatser och rekommendationer

Det saknas välgrundade vetenskapliga uppgifter till stöd för karenstiderna för de långverkande injicerbara veterinärmedicinska läkemedel innehållande benzatin-bensylpenicillin som är godkända för försäljning i Europeiska unionen.

Uppgifter från CVMP:s ledamöter och de nationella myndigheterna i medlemsstaterna, från litteraturen och från studier av läkemedelsresternas försvinnande som genomförts av innehavarna av godkännande för försäljning tyder på att de för närvarande godkända karenstiderna inte garanterar att restmängderna vid injektionsstället hinner sjunka under gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder (MRL) av bensylpenicillin, som är 50 µg/kg.

Eftersom det saknas tillräckliga uppgifter för att fastställa lämpliga karenstider, är det rimligt att förutsätta att konsumenterna riskerar att utsättas för restmängder av bensylpenicillin utöver MRL-värdet efter användning av benzatin-bensylpenicillin i depotformuleringar. Sådana restmängder innebär en fara för konsumenterna, särskilt för dem som är sensibiliserade för penicillin.

Efter att ha granskat de tillgängliga uppgifterna från studier av läkemedelsresternas försvinnande och den publicerade litteraturen om bensylpenicillinresters försvinnande efter injicering i benzatinformen, fann CVMP att de tillgängliga uppgifterna inte utgjorde tillräcklig grund för fastställande av karenstider.

När det inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett sjukdomstillstånd får medlemsstaterna i undantagsfall – för att undvika att de berörda djuren vållas otillbörligt lidande – till ett djur eller till ett litet antal djur genom veterinär eller under hans/hennes personliga ansvar tillåta administrering av ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten för att användas för en annan djurart. I sådana fall skall karenstiden för kött vara minst 28 dagar. CVMP fann att den stipulerade karenstiden på 28 dagar inte vore tillräcklig för att garantera att restmängderna vid injektionsstället skulle ha sjunkit under MRL-värdet. Om de berörda läkemedlen skall få fortsätta att användas på sällskapsdjur, måste det därför finnas en absolut kontraindikation mot användning på arter som används för livsmedelsproduktion.

I samband med hänskjutandet av detta ärende uppmanades CVMP att yttra sig om karenstiden. Därför har det inte gjorts någon heltäckande bedömning av de tillgängliga uppgifterna om effekten av benzatin-bensylpenicillin. Trots detta konstaterade CVMP att plasmakoncentrationerna av bensylpenicillin var subterapeutiska i förhållande till MIC-värdena *in vitro* för många organismer. Förekomst av subterapeutiska plasmakoncentrationer av antibiotika betraktas som en betydelsefull faktor bakom utvecklingen av resistens. Därför fann CVMP att om det i framtiden redovisas uppgifter om läkemedelsresternas försvinnande som utgör tillräcklig grund för fastställande av en karenstid, måste man då även bekräfta att de berörda läkemedlen verkligen har effekt vid de doser som har givits i de berörda studierna av läkemedelsresternas försvinnande.

5. Övergripande rekommendationer

Efter att ha granskat uppgifterna från studier av läkemedelsresternas försvinnande och den publicerade litteraturen om bensylpenicillinresters försvinnande efter injicering i benzatinformen, har CVMP funnit följande:

- De tillgängliga uppgifterna utgör inte tillräcklig grund för fastställande av en karenstid.
- De för närvarande godkända karenstiderna räcker inte för att garantera att restmängderna vid injektionsstället inte överstiger gränsvärdet för högsta tillåtna restmängder (MRL).
- De för närvarande godkända karenstiderna räcker inte för att garantera att livsmedel från ett behandlat djur inte innehåller läkemedelsrester som skulle kunna utgöra en hälsorisk för konsumenterna.
- Godkännandena för försäljning bör återkallas för alla injicerbara veterinärmedicinska läkemedel som är baserade på benzatin-bensylpenicillin och är avsedda att ges till djurarter som används för livsmedelsproduktion.
- Produktresuméerna och produktinformationen för alla injicerbara veterinärmedicinska läkemedel som är baserade på benzatin-bensylpenicillin och är avsedda att ges till sällskapsdjur bör innehålla en absolut kontraindikation mot användning på djurarter som används för livsmedelsproduktion.
- CVMP bör se över skälen till det tillfälliga återkallandet efter ett år eller så snart nya uppgifter lämnas till CVMP för bedömning.