

Bilaga I
Förteckning över nationellt godkända veterinärmedicinska läkemedel

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Österrike	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl Gasse 6 1020 Vienna Austria	Vanapen 300 mg/ml Injektionssuspension för tiere	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Österrike	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml Injektionssuspension för pferde, rinder, schafe, ziegen, hunde, katzen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Österrike	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain Penicillin G aniMedica 300 mg/ml Injektionssuspension för tiere	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Österrike	Ogris Pharma Vertriebs GmbH Hinderhoferstraße 3 4600 Wels Austria	Livipen 300 mg/ml Injektionssuspension för rinder, schweine und pferde	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Belgien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning
Belgien	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Belgien	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Belgien	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Belgien	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Provet S.A. Posidonos avenue 77 174 55 Alimos, Attiki, Greece	Pangolamin injectable	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Får, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Bulgarien	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Bulgarien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Bulgarien	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin	Intramuskulär användning
Bulgarien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30 injectable suspension	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, kalv, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Kroatien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 30, 300 mg/ml, suspenzija za injekciju, za goveda, konje, svinje, ovce, koze, pse i mačke	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Cypern	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, Ενέσιμο εναιώρημα για βοοειδή, χοίρους και άλογα	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, svin (vuxet)	Intramuskulär användning
Tjeckien	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekční suspenze	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Tjeckien	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel 300 mg/ml injekční suspenze	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, svin, hund	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tjeckien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml, injekční suspenze pro skot, prasata a koně	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin (vuxet)	Intramuskulär användning
Tjeckien	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml injekční suspenze	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Danmark	ScanVet Animal Health A/S, Kongevejen 66, 3480 Fredensborg, Denmark	Noropen Prolongatum Vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Danmark	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Danmark	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Danmark	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Danmark	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	SOlong Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär användning
Danmark	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning
Danmark	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Estland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Estland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Estland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Estland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Finland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Finland	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Finland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen Vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Finland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Syvacillin Vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Finland	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Ethacilin vet	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Frankrike	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole Beaucouze Cedex 49071 France	Depocilline	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Frankrike	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive suspension injectable pour bovins et porcins	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Frankrike	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Frankrike	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil suspension injectable pour bovins, ovins et porcins	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procain-Penicillin-G ad us.vet.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst	Intramuskulär, intramammär användning
Tyskland	CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH Ostlandring 13 31303 Burgdorf Germany	Procillin 30%	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin, hund	Intramuskulär användning
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Germany	Vetriproc 30%	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Tyskland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Procpen WDT 300 mg/ml	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tyskland	Dechra Veterinary Products Deutschland GmbH Hauptstr. 6-8, 88326 Aulendorf Germany	Procain-Penicillin Susp.	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär användning
Tyskland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml Injektionssuspension für rinder und schweine	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Tyskland	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Tyskland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300mg/ml Injektionssuspension für rinder, schafe und schweine	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Tyskland	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Grekland	Intervet Hellas A.E., Ag. Dimitriou 63, 174 55 Alimos, Athens Greece	Depocillin	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Grekland	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Grekland	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Syvacillin	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Ungern	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Neopen szuszpenziós injekció A.U.V.	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Ungern	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.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Ungern	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák, sertések és lovak számára A.U.V.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Ungern	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.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Ungern	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml szuszpenziós injekció szarvasmarhák és sertések számára A.U.V.	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Island	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Irland	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road Dublin 24 Ireland	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin	Intramuskulär användning
Irland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Irland	Chem-Pharm Ballyvaughan Co. Clare Ireland	Pharmacillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin	Intramuskulär användning
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Irland	Interchem Ireland Ltd 29 Cookstown Industrial Estate Dublin 24 Ireland	Propen 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Irland	Univet Limited Tullyvin Cootehill Co. Cavan. Ireland	Unicillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Irland	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Italien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxtmeer The Netherlands	Depocillina 300 mg/ml sospensione acquosa iniettabile per bovini, ovini, suini, equini, cani e gatti	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	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	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Italien	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Italien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml sospensione iniettabile per bovini e suini	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning
Italien	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Italien	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, sospensione iniettabile per bovini, suini e cavalli	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Italien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven 300 mg/ml	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär användning
Lettland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Lettland	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Lettland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Lettland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Litauen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, kiaulėms ir arkliams	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Litauen	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen 300 mg/ml, injekcinė suspensija galvijams, avims ir kiaulėms	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Litauen	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 300 mg/ml, injekcinė suspensija	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Luxemburg	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning
Luxemburg	Kela nv Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Peni-Kel	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Luxemburg	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgie	Deposil	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Procipen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Luxemburg	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Malta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin (vuxet)	Intramuskulär användning
Norge	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan, intraperitoneal, intrasynovial, intrauterin användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Norge	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Norge	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, svin	Intramuskulär användning
Norge	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Polen	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Polen	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Longapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin	Intramuskulär, subkutan användning
Polen	ScanVet Polan Sp. z o.o. Skiereszewo, ul. Kizkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Penillin 30%	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Polen	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär användning
Polen	Fatro S.p.A., Via Emilia, 285, 40064 Ozzano d'Emilia, Bologna, Italy	Primopen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Polen	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Polen	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get	Intramuskulär, subkutan användning
Portugal	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen, 300 mg/ml, suspension for injection for cattle, pigs and horses	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Portugal	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49- 57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Portugal	MSD Animal Health, Lda.	Depocilina 300 mg/ml suspensão injetável para bovinos, ovinos, suínos, equinos, cães e gatos	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Portugal	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil 300 mg/ml suspension for injection for cattle, sheep and pigs	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Rumänien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procapen	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Rumänien	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Depocillin	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Rumänien	WdT - Wirtschaftsgenossenschaft Deutscher Tierärzte eG Siemensstr. 14 30827 Garbsen Germany	Taneven	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, get, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Slovakien	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 300 mg/ml injekčná suspenzia	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Slovakien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen, 300 mg/ml, suspensia na injekciu pre hovädzí dobytok, ošípané a kone	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin (vuxet)	Intramuskulär användning
Slovenien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Livipen 300 mg/ml, suspensija za injiciranje za govedo, prašiče in konje	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Slovenien	Alfasan International B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procpen 297,7 mg/ml suspensija za injiciranje za govedo, prašiče, pse in mačke	Prokainbensylp enicillin	297,7 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Spanien	Mevet, S.A.U. Polígono Industrial El Segre, parcela 409-410 25191 Lérida Spain	Probencil 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Spanien	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension inyectable para bovino y porcino	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procopen 300 mg/ml suspension inyectable para bovino, porcino y caballos	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, icke livsmedelsproducerande hästar, får, svin	Intramuskulär användning
Spanien	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Spanien	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Sverige	Boehringer Ingelheim Animal Health Nordics A/S Strødamvej 52, Copenhagen Ø 2100 Denmark	Penovet vet.	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, får, get, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Sverige	Intervet International BV, P.O. Box 30 5830 AA Boxmeer, The Netherlands	Ethacilin vet.	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Sverige	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Diez, 49-57 24010 Leon Spain	Peniyet vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Sverige	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Sverige	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close Airton Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bimprocil vet	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Intervet Nederland B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer Netherlands	Depocilline, suspensie voor injectie	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning
Nederländerna	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Nederländerna	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Pen 30 Inj., 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Nederländerna	Eurovet Animal Health B.V. Handelsweg 25 5531 AE Bladel The Netherlands	Pen 30 Pro Inj., suspensie voor injectie	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Hund, katt	Intramuskulär användning
Nederländerna	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Penject 30, 300.000 IE/ml, suspensie voor injectie voor varkens	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZA Deventer The Netherlands	P.P. 30% Susp. Pro Inj., suspensie voor injectie voor honden en katten	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Hund, katt	Intramuskulär användning
Nederländerna	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Procpen 30, 300.000 I.E. per ml suspensie voor injectie	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin, hund, katt	Intramuskulär användning
Nederländerna	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	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Hund, katt	Intramuskulär användning
Nederländerna	Alfasan Nederland B.V. Kuipersweg 9 3449 JA Woerden The Netherlands	Procaine Penicilline "30" Pro Inj, 300.000 IE/ ml, suspensie voor injectie	Prokainbensylp enicillin	300,000 IU/ml	Injektionsvätska, suspension	Svin, smågris, hund, katt	Intramuskulär användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Nederländerna	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , svin (> 25 kg)	Intramuskulär användning
Nederländerna	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Nederländerna	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Procipen, 300 mg/ml, suspensie voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	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	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , får, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	MSD Animal Health UK Limited Walton Manor Walton, Milton Keynes MK7 7AJ United Kingdom	Depocillin 300 mg/ml suspension for injection	Prokainbensylp enicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur , häst, får, svin, hund, katt	Intramuskulär, subkutan användning

Medlemsstat i EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Förenade kungariket (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Norocillin 30% w/v suspension for injection	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, häst, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	Laboratorios Syva, S.A.U. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 Leon Spain	Procactive 300 mg/ml suspension for injection for cattle and pigs	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	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	Prokainbensylpenicillin	300 mg/ml	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, får, svin	Intramuskulär användning
Förenade kungariket (Nordirland)	Norbrook Laboratories Limited Rosmore Industrial Estate, H18 W620, Monaghan Ireland	Ultrapen LA 30% suspension for injection	Prokainbensylpenicillin	30% w/v	Injektionsvätska, suspension	Nötkreatur, svin	Intramuskulär, subkutan användning

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktinformationen

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension (se bilaga I)

Inledning

Prokainbensylpenicillin är ett salt av bensylpenicillin som tillhör gruppen naturliga smalspektrumpenicilliner (betalaktamaskänsliga penicilliner; AMEG kategori D). Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin har allmänt använts i årtionden hos nötkreatur, hästar, får, getter, svin, hundar och katter för behandling av en rad olika infektioner orsakade av bakterier som är mottagliga för bensylpenicillin och som t.ex. påverkar urinvägarna, andningsvägarna eller reproduktionsorganen.

Betalaktamantibiotika såsom penicillin förhindrar bildning av den aktivt växande bakteriecellväggen genom att störa det sista stadiet av peptidoglykansyntesen. Penicilliner har en bakteriedödande verkan men orsakar endast lys av växande bakterier. I grampositiva bakterier förhindrar β -laktamerna inte bara peptidoglykans slutliga tvärbinding, utan stimulerar även frisättningen av lipoteiksyra, vilket orsakar ett suicidalt svar genom autolysins nedbrytning av peptidoglykan.

Under de decentraliserade förfaranden som nyligen lämnats in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG har det framkommit att behandlingstiden för veterinärmedicinska läkemedel med prokainbensylpenicillin inte är harmoniserad inom EU.

Tyskland noterade en rekommenderad behandlingstid på 1–3 dagar eller 3–5 dagar med en injektion var 24:e timme för flera veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i EU och som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension. Läkemedel med prokainbensylpenicillin som i Tyskland godkänts genom enbart nationella förfaranden kräver oftast en behandlingstid på minst 3 dagar (injektion var 24:e timme) utan övre gräns. För flera produkter rekommenderas fortsatt behandling i två dagar efter kliniska tecken. Denna heterogenitet understryks ytterligare av veterinärmedicinska läkemedel som är godkända för en längsta behandlingstid på 3, 4 eller 5 dagar, medan andra veterinärmedicinska läkemedel kräver en minsta behandlingstid på 3 eller 4 dagar.

Baserat på tillgängliga data förefaller en behandlingstid på 1–3 dagar inte längre vara lämplig för en effektiv behandling av alla påstådda indikationer. Enligt den publicerade litteraturen (t.ex. Smith *et al.*, 1998¹; Scott *et al.*, 2013²; Ordell *et al.*, 2016³) är 3 dagar den minsta nödvändiga behandlingstiden, även om en längre behandlingstid kan behövas, vilket bidrar till farhågorna att en behandlingstid på mindre än 3 dagar kan vara otillräcklig. Detta får ytterligare stöd av att bensylpenicillin är en tidsberoende antimikrobiell substans, dvs. drivkraften för farmakokinetisk/farmakodynamisk analys (PK/PD) är % T > MIC (tidsfraktion över den minsta hämmande koncentrationen [MIC], den tid under vilken koncentrationen överskrider målbakteriernas MIC).

I flera publikationer betonas det även att prokainbensylpenicillin kan kräva en behandlingstid på 5 dagar eller längre, t.ex. vid behandling av infektioner orsakade av *Leptospira* spp. (Ross och Rentko,

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).

2000⁴), *Clostridium* spp. (Greene, 1990⁵; Staempfli och Oliver, 1999⁶) eller *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Kunesh, 1999⁷).

Tyskland ansåg därför att det är viktigt att behandlingstiden är tillräckligt lång för att säkerställa en effektiv användning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans och för att undvika den onödiga risken för utveckling av antimikrobiell resistens.

Å andra sidan ansåg Tyskland dessutom att den längsta behandlingstiden behöver begränsas till det minimum som krävs för terapeutisk behandling för att undvika att djur exponeras för antibiotika i onödan, minska risken för biverkningar, undvika onödig risk för utveckling av antimikrobiell resistens och förhindra alla onödiga utsläpp av penicillin till miljön som leder till en onödig exponeringsrisk för såväl miljön som konsumenterna.

Sammanfattningsvis ansåg Tyskland att en översyn av doseringsschemat (dvs. dosering och behandlingstid för varje djurslag) är nödvändig för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension för att säkerställa en säker och effektiv användning av dessa veterinärmedicinska läkemedel och för att undvika en onödig risk för resistensutveckling, både för miljön och konsumenterna.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

För att CVMP ska kunna bedöma doseringsschemat måste två ytterligare aspekter beaktas: doseringsintervallet (som hänger samman med doseringen och som är mycket relevant för ett antimikrobiellt medel som penicillin, vars effekt är beroende av tiden över MIC) och själva målpatogenerna för vilka doseringsschemat måste vara adekvat.

Ett antal innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll äganderättsskyddade prekliniska och kliniska data, data om målpatogeners mottaglighet för prokainbensylpenicillin, PK-/PD-modeller samt publicerad vetenskaplig litteratur till stöd för doseringsschemana, indikationerna och den eventuella inverkan på utvecklingen av antimikrobiell resistens, måldjurs säkerhet, miljön och konsumenten.

Eftersom de berörda produkterna varit godkända under lång tid (från och med 1960-talet) eller är generiska läkemedel var tillgängliga data sparsamma och ofta föråldrade. På grund av begränsningarna i tillgängliga data (fältstudier samt dosfinnande och dosbekräftande studier) var CVMP till stor del tvungen att basera sin bedömning på effekten av prokainbensylpenicillin på den prekliniska uppsättningen data (särskilt farmakodynamiska och farmakokinetiska data). Fyra åtgärder vidtogs under bedömningen:

1. Som första åtgärd vidtogs en förenklad metod för att på förhand välja ut rimliga målbakterier och indikationer. Maximala plasmakoncentrationer som erhållits från farmakokinetiska studier användes som proxyvariabel för att uppskatta om det var troligt att de uppnådda penicillinkoncentrationerna var tillräckligt höga för att täcka MIC-värdena (dvs. $C_{\max} > \text{MIC}$). Som en följd av detta föreslogs att målbakterier som inte omfattas av $C_{\max} > \text{MIC}$ skulle tas bort från indikationerna. När förhöjda MIC-värden eller bimodala distributionsprofiler tydde på förvärvad resistens mot specifika bakterier behölls dessa målpatogener i indikationerna, samtidigt som det föreslogs att en motsvarande varning skulle införas i avsnitt 3.4 (QRD-mall v.9)/4.4 (QRD-mall v.8.2) i produktresumén och motsvarande avsnitt i bipacksedeln.

⁴ Ross L., Rentko V. Leptospirosis in: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII – Small Animal Practice (Bonagura, J.). WB Saunders Company, Philadelphia 13. edition: s. 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: s. 282–293, 1990.

⁶ Staempfli H., Oliver O. Tetanus, Botulism and Blackleg in: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (Howard, J.). WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition: s. 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: s. 395–396, 1999.

2. För att bedöma doseringen och behandlingsintervallen användes därefter en plasmakoncentrationströskel på 0,06 µg/ml som indikerar de mest mottagliga målpatogenerna som måste ingå i en lägsta procentandel på 50 procent av doseringsintervallet (50 % T > MIC). Detta tillvägagångssätt användes för att fastställa lägsta doser och maximala behandlingsintervall som eliminerar de behandlingsstrategier som troligen misslyckas även för de mest mottagliga bakterierna.
3. Som tredje åtgärd, för bestämning av behandlingstiden, baserades metoden främst på allmänna principer och prokainbensylpenicillins verkningsmekanism. De få kliniska studier som fanns tillgängliga, publicerad vetenskaplig litteratur och tillgängliga data från humanmedicin beaktades också. En harmoniserad minsta och längsta behandlingstid föreslogs för att balansera målet att säkerställa effektiv behandling för de många indikationerna och risken för resistensutveckling genom att även beakta principerna om återhållsam användning.
4. Slutligen och på grundval av de föreslagna ändringarna av förteckningen över indikationer, doseringsschemat och behandlingstiden beaktades en lämplig karenstid för livsmedelsproducerande djurslag, den potentiella inverkan på måldjurs säkerhet och miljöriskbedömningen av de berörda produkterna. Även den potentiella inverkan på risken för resistensutveckling beaktades.

Indikationer

De primära informationskällor som använts för att bedöma effekten av prokainbensylpenicillin när det gäller godkända produktindikationer i detta hänskjutningsförfarande bestod av prekliniska data såsom *in vitro*-MIC-data och plasmakoncentrationer av penicillin efter injektioner av prokainbensylpenicillin, enligt uppgifter från olika innehavare av godkännande för försäljning.

För flera målpatogener visade de tillhandahållna MIC-uppgifterna på en låg mottaglighet eller potentiell (mikrobiologisk) resistens mot bensylpenicillin. Detta återspeglas av förhöjda MIC-värden eller bimodala distributionsprofiler som tyder på förvärvad resistens, vilket kan resultera i bristande klinisk effekt vid behandling med bensylpenicillin. Detta gäller *Fusobacterium necrophorum* som orsakar metrit, *Mannheimia haemolytica* (förutom isolat av finskt ursprung), *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes* hos nötkreatur, *Staphylococcus* spp. som orsakar MMA/PPDS, *Glaesserella parasuis*, *Streptococcus* spp. och *S. suis* hos svin, *Staphylococcus aureus*, coagulas-negativa stafylococci samt *Enterococcus* spp. hos hundar samt *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus felis* hos katter. Ytterligare målpatogener med förhöjda MIC-värden identifierades genom fallrapporter vilket medförde att resistent subpopulationer misstänks för *Actinobacillus lignieresii* och *Trueperella pyogenes* hos nötkreatur. CVMP rekommenderade att man i indikationerna behåller målpatogener med förhöjda MIC-värden eller bimodala distributionsprofiler som tyder på förvärvad resistens, men föreslog införandet av en rådgivande varning i avsnitt 3.4 i produktresumén (QRD mall v9.0)/4.4 (QRD mall v8.2).

Ordningen enterobacterales, särskilt *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis*, de flesta *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. och *Pseudomonas* spp., särskilt *Pseudomonas aeruginosa* samt betalaktamasproducerande *Staphylococcus* spp. är till sin natur resistent mot bensylpenicillin. CVMP rekommenderade därför att dessa patogener tas bort från alla indikationer, och motsvarande information fördes in i avsnittet om farmakodynamik (avsnitt 4.2 i produktresumén [QRD-mall v9.0]/5.1 [QRD-mall v8.2]).

För *B. bronchiseptica*, *Staphylococcus intermedius*-gruppen, särskilt *S. intermedius* och *S. pseudintermedius*, rapporterades monomodala distributionsprofiler med mycket höga MIC-värden. Eftersom detta tyder på resistens hos hela populationen är det högst troligt att bensylpenicillin inte kan behandla dessa målpatogener effektivt, varför CVMP rekommenderade att de också skulle tas bort från indikationerna.

På grund av penicillins låga förmåga att tränga in i det intracellulära rummet förväntas det inte uppnå relevanta koncentrationer i däggdjursceller för att möjliggöra behandling av infektioner orsakade av *Rickettsia* spp. som är obligata intracellulära gramnegativa bakterier. Därför rekommenderade CVMP att *Rickettsia* spp. också skulle tas bort från indikationerna.

Vad gäller icke-obligata intracellulära bakterier liksom infektioner i centrala nervsystemet rekommenderade CVMP att en varning läggs in i avsnitt 3.4/4.4 i produktresumén: "Efter absorption har bensylpenicillin låg förmåga att penetrera biologiska membran (t.ex. blod-hjärnbarriären) eftersom det är joniserat och har låg lipidlöslighet. Användning av denna produkt för behandling av meningit eller CNS-infektioner till följd av t.ex. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes* kan eventuellt sakna effekt. Vidare har bensylpenicillin låg förmåga att penetrera däggdjursceller, varför denna produkt kan ha låg effekt vid behandling av intracellulära patogener, t.ex. *Listeria monocytogenes*."

Slutligen rekommenderade CVMP att alla indikationer skulle revideras i linje med gällande nomenklatur för bakterier, samt att indikationerna "kvarka" och "avbryts efter födseln" skulle tas bort från alla djurslag med undantag av hästar, eftersom de endast förekommer hos hästar. Dessutom ska "avbryts efter födseln" hos hästar ersättas med "förebyggande av akut septisk metrit orsakad av kvarhållna fetala membran" för att återspegla den aktuella terminologin.

Doserings- och behandlingsintervall

Det finns många olika godkända doser, respektive dosintervall, av prokainbensylpenicillin hos olika djurslag. Doserna varierar från ett minimum på cirka 5 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur och hästar, 6 mg/kg kroppsvikt hos svin, 7 mg/kg kroppsvikt hos får, hundar och katter, respektive 10 mg/kg kroppsvikt hos getter, till ett maximum på cirka 60 mg/kg kroppsvikt hos alla djurslag.

Även om de flesta produkter som berörs av denna hänskjutning är godkända för behandlingsintervall på 24 timmar, finns det fyra veterinärmedicinska läkemedel som är godkända för ett behandlingsintervall på 24 eller 48 timmar. Dessa läkemedel kallas nedan "kortverkande". Dessutom finns det några långverkande läkemedel med prokainbensylpenicillin som är godkända för nötkreatur och svin för vilka det ingår upprepade behandling efter 72 timmar, om djuren inte är botade vid denna tidpunkt. Dessa veterinärmedicinska läkemedel ingick i bedömningen och där så var möjligt drogs slutsatser om doseringen. Om inte annat uttryckligen anges avser dock beräkningarna och förklaringarna de produkter som saknar långverkande effekt.

Totalt sett fanns begränsade kliniska data om effekt och ingen av innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in några äganderättsskyddade studiedata avseende dosmotivering. Flera innehavare av godkännande för försäljning ifrågasatte dock de godkända doseringsschemana i sina svar och några av dem lämnade in PK-/PD-modeller för djurslag för vilka det fanns tillräckliga uppgifter, dvs. nötkreatur och svin.

För bensylpenicillin som tidsberoende antibiotikum är $T > MIC$ den PK-/PD-parameter som bäst korrelerar med klinisk effekt. Beroende på målbakterierna och i linje med den publicerade litteraturen (Toutain *et al.*, 2002⁸; Turnidge, 1998⁹; Onufrak *et al.*, 2016¹⁰; Kowalska-Krochmal *et al.*, 2021¹¹) bör plasmanivåerna ligga över MIC för 50–70 procent av doseringsintervallet.

Det bör dock noteras att användning av $T > MIC$ för 50–70 procent av doseringsintervallet som enda kriterium inte är lämpligt för att säkerställa de nuvarande dosernas effektivitet och intervall i

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.

förhållande till godkända indikationer och målpatogener. Å ena sidan finns det brister i själva metoden (såsom att målvävnadskoncentrationer och fördelningseffekt saknas) och problem med kvaliteten på tillgängliga data (t.ex. föråldrade analysmetoder och avsaknad av omvandlingsfaktorer). Å andra sidan saknas åtminstone en del av de nödvändiga uppgifterna för flera doseringar och djurslag. Dessutom saknas MIC-värden för flera av de målpatogener som ingår i förteckningen över indikationer.

Liknande skäl hindrade även den anpassning av modelleringsmetoden som en av innehavarna av godkännande för försäljning lade fram.

Eftersom fastställandet av ett dosintervall inte var genomförbart kunde CVMP, sammanfattningsvis, endast definiera lägsta doser och maximala behandlingsintervall som skulle eliminera de behandlingsstrategier som troligen misslyckas även för de mest mottagliga bakterierna, för att minska risken för behandlingssvikt på grund av otillräckliga doser. I den använda metoden användes därför ett plasmakoncentrationsgränsvärde på 0,06 µg/ml som indikerar de mest mottagliga målpatogenerna. Detta värde föreslogs av olika innehavare av godkännande för försäljning och styrktes genom hänvisning till data och litteratur och ansågs godtagbart av CVMP. Det ska täckas av en lägsta procentandel på 50 procent av doseringsintervallet (50 % T > MIC). Samtidigt som dessa lägsta doser och maximala behandlingsintervall definieras på grundval av farmakokinetiska/farmakodynamiska överväganden, har de dubbelkollats för denna bedömning med alla tillgängliga kliniska data, för att bekräfta att ingen av dessa uppvisade effekt för en lägre dos än den föreslagna lägsta dosen för något av djurslagen eller för ett längre behandlingsintervall än vad som föreslagits.

Baserat på ovannämnda PK-data för olika doser och behandlingsintervall rekommenderade kommittén följande lägsta doser och maximala behandlingsintervall för kortverkande läkemedel med prokainbensylpenicillin för de olika djurslagen:

Djurslag	Lägsta dos	Maximalt doseringsintervall
Nötkreatur, får, get, svin	10 mg/kg	24 timmar
Hästar	12 mg/kg 20 mg/kg	24 timmar 48 timmar
Hund, katt	20 mg/kg	24 timmar

Vad gäller veterinärmedicinska läkemedel som är godkända för ett 24- och för ett 48-timmars behandlingsintervall rekommenderade kommittén dessutom att möjligheten att förlänga behandlingsintervallet till 48 timmar bör strykas för andra djurslag än hästar. Inlämnade PK-/PD-data samt kliniska data tydde på att ett doseringsintervall på 24 timmar och 48 timmar bör vara effektivt för behandling av hästar, förutsatt att en lägsta dos på 20 mg/kg kroppsvikt administreras till djur som behandlas var 48:e timme.

Vad gäller de långverkande sammansättningarna finns det slutligen, baserat på tillgängliga effektstudier och farmakokinetiska studier, inga belägg som gör det möjligt att anta att ett doseringsintervall på 72 timmar i samband med en dosering på 20 mg/kg kroppsvikt skulle vara otillräckligt för nötkreatur och svin. Därför förblir deras doseringsscheman oförändrade.

Behandlingstid

De godkända behandlingstiderna för läkemedel med prokainbensylpenicillin som berörs av detta hänskjutningsförfarande låg på mellan 1 dag och en obestämd övre gräns. I flera produktresuméer föreföll dessutom den angivna behandlingstiden inkonklusiv och det fanns även vissa veterinärmedicinska läkemedel för vilka den inte var uttryckligen specificerad.

Inga prekliniska och mycket begränsade kliniska data tillhandahölls till stöd för en eventuell behandlingstid för prokainbensylpenicillin.

Det antas att den nödvändiga behandlingstiden för en sjukdom med en viss aktiv substans inte i någon större grad skiljer sig mellan produkter med samma administreringsväg. Eftersom indikationerna för de produkter som berörs av detta hänskjutningsförfarande ofta är likartade, anses det därför rimligt att harmonisera behandlingstiden för samtliga läkemedel. Med tanke på den långa förteckningen över sjukdomar och målpatogether som prokainbensylpenicillin har godkänts för, men även med tanke på de breda och mycket ospecifika indikationerna, ansåg CVMP det nödvändigt att ange ett intervall för behandlingstiden. Ett tidsintervall gör det möjligt för den ansvariga veterinären att anpassa behandlingstiden efter kliniska behov och den enskilda återhämtningen i ett visst fall. Dessutom tillser det att adekvat behandling kan ges åt det breda spektrumet av patogener för vilket prokainbensylpenicillin är godkänt, däribland mycket mottagliga patogener och lindriga infektioner som skulle kunna kräva en kortare behandlingstid, samt mindre mottagliga och allvarigare eller kroniska infektioner som skulle kunna kräva längre behandling.

Medan den övervägde lämpliga nedre och övre gränser för behandlingstidens intervall beaktade CVMP följande allmänna principer. Eftersom bensylpenicillin är ett tidsberoende antibiotikum (dvs. den antibakteriella aktiviteten korrelerar med den tid då den "fria" [obundna] antibiotikakoncentrationen upprätthålls över den minsta hämmande koncentrationen [$fT > MIC$] av patogenen) med ett långsamt verknings sätt, kan otillräcklig behandlingstid orsaka behandlingssvikt. Detta kan i sin tur öka risken för utveckling av antimikrobiell resistens, för det första på grund av selektionstrycket på överlevande bakteriepopulationer som har exponerats för penicillin, och för det andra på grund av den ökade sannolikheten för förnyad behandling med antimikrobiella medel. Å andra sidan kan en onödigtvis förlängd behandlingstid öka risken för incidenter, leda till att fler antimikrobiella läkemedel släpps ut i miljön samt öka risken för utveckling av antimikrobiell resistens. För att garantera konsumentssäkerheten behövs dessutom en övre gräns för behandlingstiden.

På grundval av överväganden om prokainbensylpenicillins verknings sätt och tillgängliga data föreslog CVMP en lägre gräns på 3 dagar på grund av bristen på kliniska belägg för att en kortare behandling med bensylpenicillin är effektiv för någon indikation. Dessutom är en behandling på minst 3 dagar i linje med de 72 timmar som vissa innehavare av godkännande för försäljning föreslår.

Utöver denna lägre gräns på 3 dagar ansåg CVMP att en begränsning till en längsta behandlingstid på 7 dagar utgör den bästa balansen mellan behovet att behandla lindriga, akuta infektioner och mer måttliga till allvariga infektioner till fullständig resolution och att beakta en nedsatt effekt vid kroniska infektioner.

Det är viktigt att påpeka att även om en övre gräns på 7 dagar föreslås, har den ansvariga veterinären befogenhet (klinisk bedömning) att avsluta en behandling tidigare (t.ex. efter 3 eller 5 dagar) om djurets kliniska tillstånd medger detta. För att bemöta farhågor om att produkterna används 7 dagar inom området på ett icke-diskriminerande sätt bör den ansvariga veterinären få råd om lämplig behandlingstid. CVMP rekommenderade därför att råd läggs till i avsnitt 3.9 i produktresumén (QRD-mall v9.0)/4.9 (QRD-mall v8.2).

När det gäller de få långverkande läkemedlen med prokainbensylpenicillin som berörs av denna hänskjutning föreslog CVMP en behandlingstid på 1–2 appliceringar med ett behandlingsintervall på 72 timmar. Denna behandlingstid motsvarar de 3–7 dagar som föreslagits för de kortverkande läkemedlen med prokainbensylpenicillin, eftersom långverkande sammansättningar i genomsnitt uppnår tillräckliga plasmanivåer under cirka 72 timmar.

Inverkan på karenstider

Behandlingstiden kan ha en inverkan på karenstiden. För de produkter där man rekommenderar en förlängning av den längsta behandlingstiden ansågs det därför nödvändigt att se över de möjliga konsekvenserna för karenstiden. För de produkter för vilka ingen justering av behandlingstiden anses nödvändig, ansågs det därför inte nödvändigt att granska karenstiderna, som förblir godkända.

De tillgängliga studierna av nedbrytning av rests substanser är heterogena vad gäller allmän kvalitet, tillämpade doser (6–30 mg prokainbensylpenicillin/kg kroppsvikt), behandlingstider (1–5 dagar i följd med 24 timmars intervall och två gånger med 72 timmars intervall vid en långverkande produkt), samt de studieuppläggningar och analytiska testmetoder som använts. Dessutom varierar slutsatserna om fastställandet av karenstider som hämtats från dessa data för identiska produkter som är godkända i olika medlemsstater, t.ex. på grund av tillägg av olika säkerhetsmarginaler. Medan de för närvarande godkända karenstiderna har fastställts utifrån data som kanske inte uppfyller nuvarande lagstiftningskrav, ifrågasätts inte dessa karenstider eftersom inga indikationer på en risk för konsumenten har identifierats under de många år som dessa produkter har funnits på marknaden.

För de produkter för vilka dosen justerats och i avsaknad av en uppsättning standarddata för att fastställa säkra karenstider för de enskilda produkter som omfattas av detta hänskjutningsförfarande, var CVMP nödgad att överväga andra metoder för att garantera konsumentssäkerheten.

Extrapolering av karenstider för olika produkter kan endast övervägas om noga jämförelser och överväganden görs av skillnaderna i sammansättningar, men även av partikelstorlekar och potentiella skillnader i kristallisering, vilket inte var möjligt i detta hänskjutningsförfarande.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska och fysiologiskt baserade farmakokinetiska modeller (PBPK) övervägdes, men CVMP ansåg inte att de tillgängliga modelleringsmetoderna var lämpliga för att fastställa nya karenstider för detta hänskjutningsförfarande.

Eftersom ingen av de ovan beskrivna metoderna ansågs lämplig för att fastställa uppdaterade karenstider baserade CVMP sitt beslut på farmakokinetiska principer och kunskap om egenskaperna hos substansen prokainbensylpenicillin, med stöd av samtliga tillgängliga data.

Sammanfattningsvis pekar de tillgängliga beläggen inte på en systemisk ackumulering av prokainbensylpenicillin efter upprepade injektioner. På grund av databegränsningarna och den därav följande osäkerheten fann CVMP dock att det skulle vara klokt att lägga till en säkerhetsmarginal till de för närvarande godkända karenstiderna för att garantera konsumentssäkerheten. Därför ska en säkerhetsmarginal på 2 dagar läggas till de godkända karenstiderna för läkemedel vars längsta behandlingstid kommer att förlängas från 3 eller 5 dagar till 7 dagar. Det bör här påpekas att de godkända karenstiderna ansågs vara säkra för den godkända doseringen – vilket även stöds av att inga signaler har rapporterats till EU:s medlemsstater om allvarliga överträdelser av restmängder av penicillin i livsmedel efter användning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin i enlighet med godkännandet. Säkerhetsmarginalen är därför en ytterligare försiktighetsåtgärd.

Vad gäller mjölk drog CVMP slutsatsen att tillgängliga data för upp till 5 dagars behandling visade att jämviktskoncentrationer av penicillin i mjölk uppträder efter den andra dagen. Ingen ökad koncentration av rests substanser av penicillin i mjölk förväntas därför vid en behandlingstid på upp till 7 dagar vid samma dos, och karenstiderna för mjölk behöver inte ändras för att garantera konsumentssäkerheten.

Inverkan på miljösäkerheten

CVMP uppdaterade beräkningen av den förväntade koncentrationen i jord för att återspegla den föreslagna 7 dagar långa behandlingstiden för nötkreatur, svin och får (fotröta) med hjälp av standardvärdena och beräkningarna i CVMP:s dokument "Guideline on environmental impact

assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38" (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1- Corr.1).

Vid de flesta godkända doser överskrider PECjord för nötkreatur och svin samt för fotröta hos får åtgärdsgränsen på 100 µg/kg. Detta är den koncentration vid vilken VICH-riktlinjerna anser att det finns en potentiell risk för miljön, vid vilken en experimentell fas II-miljöriskbedömning utlöses. På grund av avsaknaden av en tillgänglig fas II-bedömning kunde ingen slutsats dras om risken (eller avsaknaden av risk) med prokainbensylpenicillin för miljön när det används hos nötkreatur och svin samt vid fotröta hos får. Vissa produkter som omfattas av detta hänskjutningsförfarande har dock redan godkänts för en behandlingstid på 7 dagar eller mer. Den ökade behandlingstiden för de återstående läkemedlen till 7 dagar skulle därför endast leda till samma potentiella miljörisker på fältnivå som för närvarande föreligger vid användning till nötkreatur, svin eller får (endast fotröta) efter användning av de läkemedel som redan godkänts med en behandlingstid på 7 dagar.

CVMP noterade att de befintliga läkemedlen med en behandlingstid på minst 7 dagar ursprungligen godkändes innan behovet av en miljöriskbedömning i enlighet med VICH-riktlinjerna tillgodosågs och att det är osannolikt att den potentiella risken för miljön efter användning av dessa läkemedel har bedömts. Bedömningen av miljörisken av godkända läkemedel låg dock inte inom ramen för detta hänskjutningsförfarande, och inga konkreta belägg för miljörisk från läkemedlen har identifierats för de befintliga läkemedel som redan har godkänts med en behandlingstid på 7 dagar.

För hästar, getter och de flesta indikationer för får behövs heller ingen ytterligare riskbedömning oberoende av behandlingstiden eftersom det antas att endast enskilda djur behandlas och att exponeringen för miljön därför är begränsad.

För katter och hundar anses en miljöriskbedömning heller inte nödvändig.

Inverkan på måldjurs säkerhet

En jämförelsevis stor uppsättning data om måldjurs säkerhet och lokal tolerans lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning, däribland studier om måldjurs säkerhet och kombinerade studier som undersökte farmakokinetik och/eller rests substanser och lokal tolerans för alla djurslag, med undantag av getter.

Förutom att tillhandahålla äganderättsskyddade data hänvisade de flesta innehavare av godkännande för försäljning även till den publicerade litteraturen och lämnade in en utförlig sammanfattning över potentiella betänkligheter för måldjurs säkerhet. I korthet är det väl dokumenterat att prokainbensylpenicillin varken är embryotoxiskt, mutagent eller cancerogent, trots att inga studier av reproduktionstoxicitet har genomförts. Enligt den publicerade litteraturen är dessutom alla andra biverkningar mycket sällsynta, förutom lokala reaktioner på injektionsstället, och de få kända effekterna hör oftast till överkänslighetskomplexet, inbegripet alla typer av allergiska reaktioner såsom andningsbesvär, ödem eller urtikaria.

Baserat på de inlämnade studierna fann CVMP totalt sett att systemiska biverkningar är mycket sällsynta och att prokainbensylpenicillin har en bred säkerhetsmarginal. Reaktioner på injektionsstället förekom hos olika djurslag, men var oftast lindriga och övergående.

När det gäller de föreslagna ändringarnas inverkan på måldjurs säkerhet kan följande slutsatser dras:

Föreslagna ändringar och strykningar av indikationer eller målpato gener skulle inte påverka måldjurs säkerhet.

Införandet av en lägsta dos på 10, 12 eller 20 mg/kg kroppsvikt hos de olika djurslagen skulle inte leda till några betänkligheter för måldjurs säkerhet.

I tillgängliga studier av måldjurs säkerhet ingick enstaka injektioner på upp till 40 mg/kg och upprepade administreringar på 30 mg/kg för nötkreatur, upprepade administreringar på 30 mg/kg kroppsvikt under 5 dagar för får och 60 mg/kg under 5 dagar för svin, hundar och katter med inga eller inga större biverkningar. För hästar omfattade studier av måldjurs säkerhet upprepade administreringar på upp till 60 mg/kg under 5 dagar, där endast lindriga och övergående biverkningar rapporterades för denna dos.

Behandlingsintervall på 24 timmar för de kortverkande veterinärmedicinska läkemedlen hos alla djurslag samt 72 timmar för de långverkande sammansättningarna med prokainbensylpenicillin hos nötkreatur och svin ingick i tillgängliga data om måldjurs säkerhet.

Genomförandet av en behandlingstid på 3–7 dagar ansågs inte leda till några betänkligheter för måldjurs säkerhet. Å ena sidan är det högst osannolikt att administrering av ett veterinärmedicinskt läkemedel under 7 dagar skulle leda till allvarliga biverkningar eftersom inga biverkningar rapporterades i studier med en 2-faldig dos under 5 dagar. Å andra sidan har vissa av de veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin godkänts för behandlingstider på 7 dagar och längre i många årtionden utan att säkerhetsrapporteringar har avslöjat märkbart oproportionerliga risker.

Varken behandlingstiden eller doseringen förefaller påverka säkerheten på injektionsstället, eftersom dessa lokala reaktioner kan inträffa redan efter den första injektionen och inte är relaterade till den administrerade dosen. Detta påvisades i två studier på nötkreatur med en begränsning av injicerad volym per injektionsställe till 20 ml och där lokala reaktioner uppkom hos djur som behandlades med 20 mg/kg och som oftast fick 1 eller 2 injektioner samt på djur som behandlades med 40 mg/kg och som oftast fick 3 eller 4 injektioner.

För att beakta de systemiska toxiska effekterna hos unga smågrisar, vilka är övergående men kan betraktas som potentiellt dödliga, särskilt vid högre doser, rekommenderade CVMP dock att en relaterad varning skulle läggas till i avsnitt 3.6 (QRD-mall v9.0)/ 4.6 (QRD-mall v8.2) i produktresumén och motsvarande avsnitt i bipacksedeln.

Inverkan på risken för utveckling av antimikrobiell resistens

Införandet av varningar om mottaglighetssituationen för målpato­gener i produktinfor­mationen och radering av resistent­a målpato­gener i enlighet med rekommendationerna ovan kommer att ha en positiv inverkan på risken för utveckling av antimikrobiell resistens. Att låta produktinfor­mationen uppmärksamma specifika pato­gener med en redan osäker mottag­lighetssituation hos vilka användningen av prokainbensylpenicillin kan leda till bristande klinisk effekt kommer att göra det lättare för veterinärerna att fatta behandlingsbeslut i enlighet med återhållsam användning.

Införandet av en lägre dosgräns enligt den metod som utförligt beskrivs i kapitlet om dosering och behandlingsintervall hjälper till att minska risken för utveckling av antimikrobiell resistens. Elimineringen av doser under enskilda tröskelvärden för vilka det inte finns någon påvisad effekt, även för de mest mottagliga målpato­generna hos de olika djurslagen, skulle innebära en signifikant förbättring av risken för antimikrobiell resistens.

Dessutom är borttagningen av 48 timmars behandlingsintervall för andra djurslag än hästar ännu en förbättring som minskar risken för antimikrobiell resistens. Genom att säkerställa tillräckliga doseringsintervall gör man det mer sannolikt att relevanta vävnadskoncentrationer över MIC uppnås under tillräckligt lång tid.

Risken för resistensutveckling anses ha reducerats genom införandet av en behandlingstid på 3–7 dagar. För det första skulle risken minimeras för utveckling av antimikrobiell resistens efter resultatlös behandling på grund av otillräcklig behandlingstid. Detta skulle även förhindra längre behandlingar än

7 dagar, som ökar utsläppen av antimikrobiella medel till miljön och t.ex. avloppsvatten, vilket främjar utvecklingen av resistens. Långvarig behandling som nödvändiggörs av minskad mottaglighet hos behandlade patogener gynnar dessutom utvecklingen av antimikrobiell resistens, och behandlingstiden ska därför alltid begränsas till vad som är absolut nödvändigt.

Nytta-riskförhållande

Direkta behandlingsfördelar

Bensylpenicillin är ett förstahandsantibiotikum med smalt spektrum som tillhör AMEG kategori D. Det har högst aktivitet mot grampositiva bakterier och har begränsad aktivitet mot gramnegativa bakterier. Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin inom ramen för denna hänskjutning har använts i årtionden hos nötkreatur, hästar, får, getter, svin, hundar och katter för att effektivt behandla många olika infektioner orsakade av bakterier som är mottagliga för bensylpenicillin och påverkar olika organsystem.

Ytterligare fördelar

Veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin tolereras väl och orsakar oftast endast lindriga lokala reaktioner på injektionsstället och inga allvarliga systemiska biverkningar hos djurslagen.

Den antimikrobiella resistensen mot bensylpenicillin beskrivs utförligt. Flera målpato gener, särskilt grampositiva bakterier, förblir dock mottagliga för bensylpenicillin.

Riskbedömning

Kvalitet och användarsäkerhet omfattades inte av detta hänskjutningsförfarande och bedömdes därför inte specifikt.

För vissa läkemedel som ingår i detta hänskjutningsförfarande har en risk identifierats avseende ett olämpligt doseringsschema, dvs. avseende för låga doser, för korta och för långa behandlingstider, samt avseende för långa behandlingsintervall i förhållande till deras indikationer.

Risken med ett olämpligt doseringsschema är kopplad till en ökad risk för utveckling av antimikrobiell resistens. Vad gäller det senare upptäcktes specifika målpato gener som visade på förvärvad resistens, låg mottaglighet eller till och med inneboende resistens.

Dessutom identifierades indikationer som inte överensstämmer med aktuell vetenskaplig kunskap.

Förutom systemiska toxiska effekter hos unga smågrisar identifierades inga andra risker med avseende på måldjurets hälsa.

En potentiell risk för konsumentssäkerheten när det gäller karenstider har identifierats för de produkter för vilka behandlingstiden förlängs upp till 7 dagar.

När det gäller läkemedel som ges till katter, hundar, hästar, getter och de flesta indikationer för får är exponeringen av miljön låg och därför förväntas ingen risk för miljön. På grund av högre exponering skulle det teoretiskt sett kunna finnas en potentiell risk för miljön vad gäller produkter som används hos nötkreatur och svin samt vid fotröta hos får.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Riskerna i samband med effekt och utveckling av antimikrobiell resistens kommer att reduceras genom att justera den lägsta dosgränsen till 10 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur, får, getter och svin, 12 mg/kg kroppsvikt hos hästar, 20 mg/kg kroppsvikt hos hundar och katter, och genom att ta bort

48 timmars doseringsintervallet hos alla djurslag med undantag av hästar och för hästar om doserna understiger 20 mg/kg kroppsvikt, samt genom att harmonisera behandlingstiden till 3–7 dagar för alla produkter.

Ytterligare riskhanteringsåtgärder är radering av vissa indikationer och flera målpato­gener, liksom tillägg av varningar i produktinformationen för att indikera resistens eller minskad mottaglighet hos specifika målpato­gener.

Indikationer och målpato­gener som inte överensstämmer med aktuell vetenskaplig kunskap eller nuvarande nomenklatur måste omformuleras respektive tas bort.

Den risk som är förknippad med säkerheten hos unga smågrisar kommer att reduceras genom tillägg av en varning i produktinformationen.

Risken för konsumenten när den längsta behandlingstiden är harmoniserad till 7 dagar hanteras genom tillägg av en andra karenstid för ätliga vävnader. Den första karenstiden representerar den som redan fastställts för den ursprungligen godkända behandlingstiden, medan den andra är tillämplig för förlängningen av behandlingstiden från 3 eller 5 dagar till 7 dagar och kännetecknas av en ytterligare säkerhetsmarginal på 2 dagar. CVMP beslutade dessutom att karenstiderna för mjölk inte behöver ändras för att garantera konsument­säkerheten.

Då miljörisken inte har bedömts inom ramen för detta hänskjutningsförfarande eftersom vissa produkter redan finns på marknaden med en behandlingstid på 7 dagar eller mer utan bevisad säkerhetsrisk, kommer inga ytterligare riskreducerande åtgärder för att skydda miljön att inkluderas. Alla riskreducerande åtgärder i de befintliga produkterna kommer att kvarstå.

Bedömning av det övergripande nytta-riskförhållandet

Injicerbara läkemedel med prokainbensylpenicillin betraktas som effektiva läkemedel mot olika sjukdomskomplex som orsakas av mottagliga bakterier hos djurslagen nötkreatur, får, getter, hästar, svin, hundar och katter. Bensylpenicillin är ett antibiotikum i kategori D AMEG som bör användas som förstahandsbehandling när så är möjligt.

Liksom med andra antibiotika ska bensylpenicillin användas med försiktighet och endast när det är medicinskt nödvändigt. Dessutom ska all onödig användning, alltför långa behandlingstider och underdosering undvikas i enlighet med AMEG:s anvisningar.

Vid bedömning av dosering, doseringsintervall och behandlingstid avslöjades för låga doser, för korta liksom för långa behandlingstider samt för långa behandlingsintervall för vissa läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande. Följaktligen måste doseringsschemat för dessa läkemedel justeras för att säkerställa en effektiv användning av de föreslagna indikationerna genom att samtidigt minimera risken för utveckling av antimikrobiell resistens. Dessutom behöver indikationerna för veterinärmedicinska läkemedel revideras, särskilt med hänsyn till målpato­genernas aktuella mottaglighetssituation.

Behandlingstiden har utvärderats ytterligare med avseende på riskerna för måldjurs säkerhet, miljön och konsument­säkerheten i samband med karenstider. Nytt­a-riskförhållandet förblir oförändrat när det gäller måldjurs säkerhet och miljön. När det gäller karenstider beaktades de föreslagna ytterligare karenstiderna för ätliga vävnader samt bibehållandet av de för närvarande godkända karenstiderna för mjölk för att garantera konsument­säkerheten.

Slutsats om nytta-riskförhållandet

Efter att ha granskat skälen till hänskjutningen och de uppgifter som lämnats av innehavarna av godkännande för försäljning drog CVMP slutsatsen att de berörda produkternas totala nytta-

riskförhållande är fortsatt positivt under förutsättning att de rekommenderade ändringar som anges i produktinformationen genomförs (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel)

Följande skäl anges:

- CVMP beaktade hänskjutningsförfarandet enligt artikel 82 i förordning (EU) 2019/6 för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension för intramuskulär och subkutan administrering.
- CVMP granskade tillgängliga data till stöd för indikationer, dosering (inklusive doseringsintervall), behandlingstid, nedbrytning av rests substanser, miljörisker, måldjurs säkerhet och risk för antimikrobiell resistens för folkhälsan.
- CVMP noterade att veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin har varit godkända i årtionden, enligt tidigare regelverk och vetenskapliga ramar.
- CVMP ansåg att prokainbensylpenicillin är ett antimikrobiellt medel med smalt aktivitetsspektrum och bred säkerhetsmarginal som i allmänhet fortsätter att vara effektivt mot ett antal vanliga sjukdomar hos livsmedelsproducerande djur. CVMP ansåg att det är viktigt att förse praktiserande veterinärer med nödvändiga verktyg för att korrekt använda prokainbensylpenicillin som förstahandsval av antimikrobiella medel, i linje med AMEG:s rekommendationer, riktlinjer och nationella policyer.
- Med tanke på ovanstående överväganden och baserat på tillgängliga data fann CVMP att indikationerna och doseringsschemana (dosering och behandlingstid) för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen måste ändras.
- För produkter vars doseringsschema ändrades drog CVMP slutsatsen att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från behandlade djur även bör ändras genom tillägg av en säkerhetsmarginal på 2 dagar för att garantera konsumentssäkerheten. CVMP fann att karenstiderna för mjölk redan är tillräckliga för att garantera konsumentssäkerheten och att de inte behöver ändras.
- CVMP ansåg att det kan vara lämpligt att inkludera ytterligare information i produktinformationen om verkningsmekanismen för prokainbensylpenicillin och målpatogenernas nuvarande mottaglighet för att stödja en effektiv användning av de berörda produkterna för specifika indikationer.

CVMP:s yttrande

Till följd av detta ansåg CVMP att nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension för intramuskulär och subkutan administrering är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de ändringar som gjorts i produktinformationen genomförs enligt beskrivningen i bilaga III.

CVMP rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller prokainbensylpenicillin som enda aktiva substans i form av injektionsvätska, suspension.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Obs!

Dessa ändringar av de relevanta avsnitten i produktinformationen är resultatet av hänskjutningsförfarandet.

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Den befintliga produktinformationen ska ändras (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är tillämpligt) för att återge den avtalade ordalydelse som anges nedan, enbart för de intramuskulära och subkutana administreringsvägarna.

A. Produktresumé

3.2 Indikationer för varje djurslag (QRD mall v9.0)/4.2 Indikationer, med djurslag specificerade (QRD-mall v8.2)

Stryk i tillämpliga fall följande patogener:

Alla bakteriearter som tillhör ordningen Enterobacterales, särskilt *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., särskilt *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Bakteriearter som tillhör gruppen *Staphylococcus intermedius*, särskilt *S. intermedius* och *S. pseudintermedius*

Betalaktamasproducerande *Staphylococcus* spp.

Stryk det som inte är tillämpligt:

- Alla indikationer för salmonellos.
- "Kvarka" hos alla djurslag med undantag av hästar.
- "Avbryts efter födseln" hos alla djurslag med undantag av hästar.

Ersätt, i tillämpliga fall:

- "Staphylococcus aureus (resistent mot penicillin G)" med "Staphylococcus aureus".
- "Kvarbliven efterbörd" med "Förebyggande av akut septisk metrit orsakad av "kvarblivna fosterhinnor" hos hästar.

Revidera, i tillämpliga fall, följande nomenklatur:

"*Glaesserella parasuis*" i stället för "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stället för "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stället för "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*", "*Corynebacterium pyogenes*".

3.4 Särskilda varningar (QRD-mall v9.0)/4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel:

Efter absorption har bensylpenicillin låg förmåga att passerabiologiska membran (t.ex. blod-hjärnbarriären) eftersom det är joniserat och har låg lipidlöslighet. Effekten kan utebli vid användning av produkten för behandling av meningit (hjärnhinneinflammation) eller CNS-infektioner till följd av t.ex. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes*. Vidare har bensylpenicillin låg förmåga att penetrera daggdjursceller, varför denna produkt kan ha låg effekt vid behandling av intracellulära patogener, t.ex. *Listeria monocytogenes*.

Lägg till följande lydelse, beroende på vad som är tillämpligt, med beaktande av de målpatogener som är godkända för djurslaget inom ramen för enskilda godkännanden för försäljning:

Förhöjda MIC-värden eller bimodala distributionsprofiler som tyder på förvärvad resistens har rapporterats för följande bakterier:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. som orsakar MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. och *S. suis* hos svin.
- *Fusobacterium necrophorum* som orsakar metrit och *Mannheimia haemolytica* (endast i vissa medlemsstater) samt *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* och *Trueperella pyogenes* hos nötkreatur.
- *S. aureus*, koagulasnegativa *Staphylococci* och *Enterococcus* spp. hos hundar.
- *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus felis* hos katter.

Användning av detta läkemedel vid behandling av infektioner orsakade av dessa bakterier kan medföra bristande klinisk effekt..

3.6 Biverkningar (QRD-mall v9.0)/4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad) (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande text till alla veterinärmedicinska läkemedel som godkänts för användning hos smågrisar:

Systemiska toxiska effekter har observerats hos unga smågrisar, vilka är övergående men kan potentiellt vara dödliga, särskilt vid högre doser.

3.9 Administreringsvägar och dosering (QRD mall v9.0)/4.9 Dosering och administreringssätt (QRD mall v8.2)

För samtliga veterinärmedicinska läkemedel ska den nuvarande rekommendationen om behandlingstid ersättas med följande yttrande:

Behandlingstiden är 3 till 7 dagar.

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel:

Lämplig behandlingstid ska väljas med hänsyn till de kliniska behoven och det behandlade djurets individuella återhämtning. Hänsyn bör tas till målvävnadens tillgänglighet och målpatogenens egenskaper.

Stryk i tillämpliga fall all hänvisning till ett behandlingsintervall på 48 timmar:

- hos andra djurslag än hästar,
- hos hästar, om doserna är lägre än 20 mg/kg kroppsvikt.

Ersätt, där lägre doser är godkända, den lägre dosgränsen med:

10 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur, får, getter och svin,

12 mg/kg kroppsvikt hos hästar,

20 mg/kg kroppsvikt hos hundar och katter.

Särskilda doseringsrekommendationer som är högre än de ovan angivna samt dosintervallen bör bibehållas.

3.12 Karenstider (QRD-mall v9.0)/4.11 Karenstid(er) (QRD-mall v8.2)

Karenstiderna för kött och slaktbiprodukter ska ändras enligt följande:

[Djurslag]

Kött och slaktbiprodukter: x dygn ^[1] för behandlingstiden <3 dagar> <3–5 dagar> ^[2]

y dagar ^[3] för behandlingstiden <4–7 dagar> <6–7 dagar> ^[4]

^[1] ursprungligen godkänd karenstid i dagar

^[2] ursprungligen godkänd behandlingstid

^[3] ursprungligen godkänd karenstid i dagar + säkerhetsmarginal på 2 dagar

^[4] förlängd behandlingstid från 3 eller 5 dagar till 7 dagar

[text]: Uppgifter som ska fyllas i

<text>: Välj de tillämpliga alternativen

4.2 Farmakodynamik (QRD-mall v9.0)/5.1 Farmakodynamiska egenskaper (QRD-mall v8.2)

Följande lydelse ska läggas till för alla veterinärmedicinska läkemedel:

Enterobacterales, *Bacteroides fragilis*, de flesta *Campylobacter* spp, *Nocardia* spp. och *Pseudomonas* spp. samt betalaktamasproducerande *Staphylococcus* spp. är resistenta.

Stryk det som inte är tillämpligt:

Alla målbakterier som finns i detta avsnitt men som inte nämns i indikationen.

Stryk i tillämpliga fall följande patogener:

Alla bakteriearter som tillhör ordningen Enterobacterales, särskilt *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., särskilt *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Bakteriearter som tillhör gruppen *Staphylococcus intermedius*, särskilt *S. intermedius* och *S. pseudintermedius*

Betalaktamasproducerande *Staphylococcus* spp.

Ersätt, i tillämpliga fall:

"*Staphylococcus aureus* (resistent mot penicillin G)" med "*Staphylococcus aureus*".

Revidera, i tillämpliga fall, följande nomenklatur:

"*Glaesserella parasuis*" i stället för "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stället för "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stället för "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*", "*Corynebacterium pyogenes*".

B. Märkning

Yttre förpackning

7. KARENSTIDER (QRD-mall v9.0)/8. KARENSTID(ER) (QRD-mall v8.2)

Karenstiderna för kött och slaktbiprodukter ska ändras enligt följande:

[Djurslag]

Kött och slaktbiprodukter: x dygn^[1] under behandlingstiden <3 dagar> <3–5 dagar>^[2]
y dagar^[3] för behandlingstiden <4–7 dagar> <6–7 dagar>^[4]

^[1] ursprungligen godkänd karenstid i dagar

^[2] ursprungligen godkänd behandlingstid

^[3] ursprungligen godkänd karenstid i dagar + säkerhetsmarginal på 2 dagar

^[4] förlängd behandlingstid från 3 eller 5 dagar till 7 dagar

[text]: Uppgifter som ska fyllas i

<text>: Välj de tillämpliga alternativen

Inre förpackning

5. KARENSTIDER (QRD-mall v9.0)/5. KARENSTID(ER) (QRD-mall v8.2)

Karenstiderna för kött och slaktbiprodukter ska ändras enligt följande:

[Djurslag]

Kött och slaktbiprodukter: x dygn^[1] under behandlingstiden <3 dagar> <3–5 dagar>^[2]
y dagar^[3] för behandlingstiden <4–7 dagar> <6–7 dagar>^[4]

^[1] ursprungligen godkänd karenstid i dagar

^[2] ursprungligen godkänd behandlingstid

^[3] ursprungligen godkänd karenstid i dagar + säkerhetsmarginal på 2 dagar

^[4] förlängd behandlingstid från 3 eller 5 dagar till 7 dagar

[text]: Uppgifter som ska fyllas i

<text>: Välj de tillämpliga alternativen

C. Bipacksedel

4. Användningsområden (QRD mall v9.0)/4. INDIKATION(ER) (QRD-mall v8.2)

Stryk i tillämpliga fall följande patogener:

Alla bakteriearter som tillhör ordningen Enterobacterales, särskilt *Salmonella* spp., *Escherichia coli* och *Proteus* spp.

Bacteroides fragilis

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Nocardia spp.

Pseudomonas spp., särskilt *Pseudomonas aeruginosa*

Rickettsia spp.

Bakteriearter som tillhör gruppen *Staphylococcus intermedius*, särskilt *S. intermedius* och *S. pseudintermedius*

Betalaktamasproducerande *Staphylococcus* spp.

Stryk det som inte är tillämpligt:

- Alla indikationer för salmonella.
- "Kvarka" hos alla djurslag med undantag av hästar.
- "Kvarbliven efterbörd" hos alla djurslag med undantag av hästar.

Ersätt, i tillämpliga fall:

- "*Staphylococcus aureus* (resistent mot penicillin G)" med "*Staphylococcus aureus*".
- "Kvarbliven efterbörd" med "Förebyggande av akut septisk metrit orsakad av kvarblivna fosterhinnor" hos hästar.

Revidera, i tillämpliga fall, följande nomenklatur:

"*Glaesserella parasuis*" i stället för "*Haemophilus parasuis*".

"*Mannheimia haemolytica*" i stället för "*Pasteurella haemolytica*".

"*Trueperella pyogenes*" i stället för "*Actinomyces pyogenes*", "*Arcanobacterium pyogenes*", "*Corynebacterium pyogenes*".

6. Särskilda varningar (QRD-mall v9.0)/12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR) (QRD-mall v8.2)
Särskilda varningar: (QRD-mall v9.0)/Särskilda varningar för respektive djurslag: (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel:

Efter absorption har bensylpenicillin låg förmåga att passera biologiska membran (t.ex. blod-hjärnbarriären) eftersom det är joniserat och har låg lipidlöslighet. Användning av produkten för behandling av meningit (hjärnhinneinflammation) eller CNS-infektioner till följd av t.ex. *Streptococcus suis* eller *Listeria monocytogenes* kan eventuellt sakna effekt. Vidare har bensylpenicillin låg förmåga att penetrera däggdjursceller, varför denna produkt kan ha låg effekt vid behandling av intracellulära patogener, t.ex. *Listeria monocytogenes*.

Lägg till följande lydelse, beroende på vad som är tillämpligt, med beaktande av de målpatogener som är godkända för djurslaget inom ramen för enskilda godkännanden för försäljning:

Förhöjda MIC-värden eller bimodala distributionsprofiler som tyder på förvärvad resistens har rapporterats för följande bakterier:

- *Glaesserella parasuis*, *Staphylococcus* spp. som orsakar MMA/PPDS, *Streptococcus* spp. och *S. suis* hos svin.
- *Fusobacterium necrophorum* som orsakar metrit och *Mannheimia haemolytica* (endast i vissa medlemsstater) samt *Bacteroides* spp., *Staphylococcus chromogenes*, *Actinobacillus lignieresii* och *Trueperella pyogenes* hos nötkreatur.
- *S. aureus*, koagulasnegativa *Staphylococci* och *Enterococcus* spp. hos hundar.
- *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus felis* hos katter.

Användning av detta läkemedel vid behandling av infektioner orsakade av dessa bakterier kan medföra bristande klinisk effekt.

7. Biverkningar (QRD mall v9.0)/6. BIVERKNINGAR (QRD-mall v8.2)

Lägg till följande text till alla veterinärmedicinska läkemedel som godkänts för användning hos smågrisar:

Systemiska toxiska effekter har observerats hos unga smågrisar, vilka är övergående men kan betraktas som potentiellt dödliga, särskilt vid högre doser.

8. Dosering för varje djurslag, administreringsätt och administreringsväg(ar) (QRD mall v9.0)/**8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)** (QRD-mall v8.2)

För samtliga veterinärmedicinska läkemedel ska den nuvarande rekommendationen om behandlingstid ersättas med följande:

Behandlingstiden är 3 till 7 dagar.

Lägg till följande råd till alla veterinärmedicinska läkemedel:

Lämplig behandlingstid ska väljas med hänsyn till de kliniska behoven och det behandlade djurets individuella återhämtning. Hänsyn bör tas till målvävnadens tillgänglighet och målpatogenens egenskaper.

Stryk i tillämpliga fall all hänvisning till ett behandlingsintervall på 48 timmar:

- hos andra djurslag än hästar,
- hos hästar, om doserna är lägre än 20 mg/kg kroppsvikt.

Ersätt, där lägre doser är godkända, den lägre dosgränsen med:

10 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur, får, getter och svin,

12 mg/kg kroppsvikt hos hästar,

20 mg/kg kroppsvikt hos hundar och katter.

Särskilda doseringsrekommendationer som är högre än de ovan angivna samt dosintervallen bör bibehållas.

10. Karenstider (QRD-mall v9.0)/**10. KARENSTID(ER)** (QRD-mall v8.2)

Karenstiderna för kött och slaktbiprodukter ska ändras enligt följande:

[Djurslag]

Kött och slaktbiprodukter: x dygn ^[1] under behandlingstiden <3 dagar> <3–5 dagar> ^[2]
y dagar ^[3] för behandlingstiden <4–7 dagar> <6–7 dagar> ^[4]

^[1] ursprungligen godkänd karenstid i dagar

^[2] ursprungligen godkänd behandlingstid

^[3] ursprungligen godkänd karenstid i dagar + säkerhetsmarginal på 2 dagar

^[4] förlängd behandlingstid från 3 eller 5 dagar till 7 dagar

[text]: Uppgifter som ska fyllas i

<text>: Välj de tillämpliga alternativen