

**ANNEXE I: LISTE DES NOMS MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À BASE DE BENZATHINE BENZYLPÉNICILLINE
DESTINÉS AUX ANIMAUX PRODUCTEURS D'ALIMENTS ET DES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
DANS LES ÉTATS MEMBRES, EN ISLANDE ET EN NORVÈGE**

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

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

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

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

État membre	Nom de fantaisie	Dosage	Raison sociale	Adresse
Italie (cont.)	Gentaplus	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Gentamicin sulphate 30 mg/ml	IZO	Via Cremona 282 I-25124 Brescia Italy
	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Fatro S.p.A.	Via Emilia 285 I-40064 Ozzano dell'Emilia - Bologna Italy
	Liquibiotic iniettabile (3 pack sizes with same strength)	<u>Tipo 5 + 5</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 20 + 20</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml <u>Tipo 50 + 50</u> Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml Streptomycin sulphate 200 mg/ml	Industria Italiana Integratori TREI spA	Via Pietro. Bembo, 12 I-41100 Modena Italy
Luxembourg	Duplocilline LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Intervet International B.V. (NL)	Raghen Park, Dellingsstraat 32/1 B-2800 Mechelen Belgium
	Duphapan LA inj.	Benzathine benzylpenicillin 600,000 IU/ml	Fort Dodge Animal Health Benelux BV	Van Houten Industriepark 25 NL-1381 MZ Weesp The Netherlands
Pays-Bas				
Portugal	Bicormicina L.A.	Benzathine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin sulphate 250 mg/ml Dexamethasone sodium phosphate 200 µg/ml Dexamethasone 21-isonicotinate 200 µg/ml	Univete – Técnica Pecuária Comércio e Indústria, Lda	Rua D. Jerónimo Osório, 5-B P-1400-119 Lisboa Portugal
	Duplocilina L.A.	150,000 IU/ml	Intervet Portugal Saúde Animal	Estrada Nacional 249, Km 14,2 Mem Martins Portugal

État membre	Nom de fantaisie	Dosage	Raison sociale	Adresse
Portugal (cont.)	Peni-Kel L.A.	150,000 IU/ml	Kela Laboratória NV	St. Lenaartseweg 48 B-2320 Hooqstraten Belgium
	Shotapen L.A.	100,000 IU/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá 179 a 181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Espagne	Ivensalpen retardado	Benzathine benzylpenicillin 200,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 40,000 IU/ml; Benzylpenicillin 60,000 IU/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Ivensalpen E (Ivensalpen sulfamidico)	Benzathine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Sulphamethoxypyridazine 200 mg/ml	Laboratorios e Industrias IVEN, S.A.	Luis I, 56-58 Polígono Industrial De Vallecas E-28031 Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 1 (Product currently suspended)	(Same composition as Zoobencil Estrepto 2, different volume.)	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil Estrepto 2	Benzathine benzylpenicillin 2,000,000 IU/ml; Streptomycin (sulphate) 200 mg/ml;	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Zoobencil B12	Benzathine benzylpenicillin 3,000,000 IU/ml Vitamin B12: 37.5 µg/ml	Vétoquinol Especialidades Veterinarias, S.A.	Edificio Italia Parque Empresarial San Fernando E-28830 San Fernando de Henares, Madrid Spain
	Dipen Suspensión retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin 250 mg/ml	Chemical Iberica	Crta Burgos-Portugal, km. 256 E-37448 Calzada de Don Diego, Salamanca Spain
	Hiprabenzatina -1	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml Dihydroxystreptomycin 1000 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain
Hipracilina retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 50 mg/ml	Laboratorios HIPRA S.A.	Avda. La Selva, 135 E-17170 Amer (Girona) Spain	

État membre	Nom de fantaisie	Dosage	Raison sociale	Adresse
Espagne (cont.)	Dipenisol retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Química Farmacéutica Bayer, S.A.	Calabria, 268 E-08029 Barcelona Spain
	Shotapen LA 250	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España SA	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
	Benzatard	Benzathine benzylpenicillin 150,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 150,000 IU/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biosuspen retard	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 125,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 250 mg/ml Dexamethasone(21-Naphosphate) 250 µg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Biochoc	Benzathine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 1,000,000 IU/ml; Sodium benzylpenicillin 500,000 IU/ml; Dihydrostreptomycin (sulphate) 5000 mg/ml	Laboratorios SYVA, S.A.	Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 E-24010 León Spain
	Benzatina E	Benzathine benzylpenicillin 75,000 IU/ml; Potassium benzylpenicillin 25,000 IU/ml Procaine benzylpenicillin 50,000 IU/ml Streptomycin (sulphate) 250 mg/ml	Laboratorios Ovejero, S.A.	L-1 Crtra. León-Vilecha, 30 Apartado 321 E-24080 León Spain
	Cyapen retard	Benzathine benzylpenicillin 100,000 IU/ml; Procaine benzylpenicillin 100,000 IU/ml Dihydrostreptomycin (sulphate) 200 mg/ml	Virbac España S.A.	Angel Guimerá, 179-181 E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain
Suède				
Royaume-Uni	Duphapen LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Fort Dodge Animal Health Limited	Flanders Road, Hedge End Southampton SO30 4QH UK
	Norocillin LA	Benzathine benzylpenicillin 112.5 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150.00 mg/ml	Norbrook Laboratories Ltd	105 Armagh Road Newry BT35 6PU, County Down Northern Ireland

État membre	Nom de fantaisie	Dosage	Raison sociale	Adresse
Islande	Duplocillin L.A. vet	Benzathine benzylpenicillin 115 mg/ml; Procaine benzylpenicillin 150 mg/ml	Intervet International B.V.	Lynghals 13 IS-110-Reykjavik Iceland
Norvège				

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

1. Introduction

La benzylpénicilline est un antibiotique bactéricide possédant un spectre d'activités vis-à-vis de la plupart des bactéries Gram-positives, des cocci Gram-négatifs et de certaines autres bactéries Gram-négatives, les spirochètes et les actinomycètes. Elle n'est pas active contre les souches productrices de pénicillinase. Les concentrations inhibitrices minimales de benzylpénicilline sont généralement faibles. Les concentrations *in vitro* pour les organismes sensibles se situent dans une gamme de 0,06 µg/ml à 0,125 µg/ml. Les bactéries Gram-positives sont plus sensibles que les bactéries Gram-négatives. L'action bactéricide de la benzylpénicilline est dépendante du temps (indépendante de la concentration). C'est pourquoi il convient de maintenir des taux sériques au-dessus du seuil pendant une partie notable de l'intervalle entre les administrations.

Le 3 octobre 2001, le Irish Medicines Board a transmis à l'EMEA une saisine conformément à l'article 20 de la directive 81/851/CEE du Conseil telle que modifiée, concernant les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments vétérinaires contenant des formulations injectables de benzathine benzylpénicilline destinés à être administrés aux espèces productrices d'aliments. Suite à la décision du Irish Medicines Board de suspendre les autorisations de mise sur le marché en Irlande pour les préparations injectables à libération prolongée contenant de la benzathine benzylpénicilline, étant donné que des quantités de résidus de la (benzyl)pénicilline supérieures à la limite maximale de résidus ont été observées dans les tissus (au niveau du site d'injection) des animaux traités après expiration du temps d'attente, le CMV a été invité, dans l'intérêt communautaire, à formuler un avis quant à la nécessité de prolonger le temps d'attente afin de préserver la sécurité des consommateurs compte tenu des données relatives à la déplétion des résidus et de la documentation publiée disponible sur la déplétion des résidus de la benzathine benzylpénicilline administrée par injection.

2. Établissement des LMR pour la pénicilline

Plusieurs cas de réactions allergiques chez l'homme consécutives à l'ingestion d'aliments contenant de la pénicilline ont été examinés par le Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (CMEAA). D'autres cas, qui n'ont pas été communiqués au CMEAA, ont également été décrits dans la littérature. Il était clair que des résidus de la pénicilline ont provoqué des réactions allergiques chez des consommateurs et que certaines de ces réactions étaient graves.

Le CMV a adopté la même approche que le CMEAA pour établir des LMR pour les pénicillines. Tenant compte des cas de réactions allergiques à de très faibles doses, le CMEAA a recommandé que l'absorption quotidienne de benzylpénicilline dans les aliments soit maintenue aussi faible que possible et soit dans tous les cas inférieure à 30 µg. Le CMV a fixé des LMR telles que l'absorption de benzylpénicilline par le consommateur dans les aliments n'excède pas un seuil de 30 µg. Ainsi, les LMR fixées par le CMV étaient de 50 µg/kg pour les tissus comestibles. Cette recommandation était fondée sur les résultats d'études effectuées chez l'homme alors que le CMEAA estimait que cette DJA (dose journalière admissible) n'écarte pas tout risque pour les sujets extrêmement sensibles. Ainsi, la DJA pour la benzylpénicilline n'était pas basée sur une dose sans effet observé, déterminée dans une étude à long terme chez les espèces les plus sensibles, ce qui est la procédure la plus courante pour fixer les DJA et qui refléterait une exposition à une substance pendant toute la durée de la vie. Au lieu de cela, la DJA était basée sur une approche tenant compte des effets allergiques aigus de la benzylpénicilline chez l'homme, ceux-ci étant considérés comme le facteur le plus pertinent pour évaluer la sécurité de la benzylpénicilline.

3. Études relatives à la déplétion des résidus

Les études relatives à la déplétion des résidus chez des bovins qui ont été effectuées avant 1990 utilisaient des tests biologiques qui n'ont pas été validés. Les résidus étaient extraits des tissus en utilisant des systèmes basés sur des solutions aqueuses plutôt que sur des solvants et les procédures n'incluaient aucune étape de déprotéination ni d'hydrolyse de la benzathine benzylpénicilline en benzylpénicilline. Par conséquent, les résidus étaient probablement sous-estimés. Malgré ces déficiences, une teneur en résidus atteignant 246 µg/kg a été observée au niveau du site d'injection 45 jours après l'administration dans une étude et une concentration de 678 µg/kg a été observée au niveau du site d'injection 56 jours après la dernière administration d'une préparation du commerce dans une autre étude. Après avoir identifié les problèmes inhérents aux tests biologiques, de nouvelles études ont été réalisées en utilisant des techniques analytiques plus appropriées. Au cours d'une étude, on a observé 2270 µg de résidus/kg (plus de 45 fois la LMR de 50 µg/kg) dans le tissu du site d'injection au dernier temps étudié 42 jours après le traitement. Dans une autre étude, on a trouvé une teneur en résidus de 643 µg/kg (plus de 12 fois la LMR) dans le tissu du site d'injection au dernier temps étudié, 50 jours après le traitement. La teneur en résidus au niveau du site d'injection était très variable et indiquait une variation considérable d'un animal à l'autre; en conséquence, certaines études ne faisaient apparaître aucune variation de la concentration en résidus en fonction du temps. Aucune des études disponibles ne peut être utilisée pour définir des temps d'attente chez les bovins.

Les études relatives à la déplétion des résidus chez les porcins qui ont été effectuées avant 1990 utilisaient des tests biologiques qui n'ont pas été validés. Les résidus étaient extraits des tissus en utilisant des systèmes basés sur des solutions aqueuses plutôt que sur des solvants et les procédures n'incluaient aucune étape de déprotéination ni d'hydrolyse de la benzathine benzylpénicilline en benzylpénicilline. Par conséquent, les résidus étaient probablement sous-estimés. Malgré ces déficiences, une teneur en résidus excédant la LMR de 50 µg/kg a été observée, au cours d'une étude, dans le tissu du site d'injection jusqu'au dernier temps étudié inclus (72 jours). Des études plus récentes ont été effectuées en utilisant une méthodologie analytique appropriée. Au cours d'une étude, une teneur en résidus de 122 µg/kg (plus de deux fois la LMR de 50 µg/kg) a été observée dans le tissu du site d'injection, lors du dernier test effectué, 35 jours après le traitement. Dans une autre étude, on a trouvé une teneur en résidus de 279 µg/kg (plus de 5 fois la LMR) dans le tissu du site d'injection lors du dernier test effectué 50 jours après le traitement. De plus, la teneur en résidus au niveau du site d'injection était très variable et montrait une variation considérable d'un animal à l'autre. Certaines études ne reflétaient aucune tendance claire à une diminution de la concentration en résidus en fonction du temps. Aucune de ces études ne peut servir de base pour définir des temps d'attente chez les porcins.

Les études relatives à la déplétion des résidus qui ont été effectuées chez les ovins avant 1990 souffrent des mêmes déficiences que les premières études effectuées sur les bovins et les porcins, à savoir l'absence d'une procédure d'extraction satisfaisante, l'absence d'une étape de déprotéination et l'utilisation de tests biologiques non validés. Malgré ces déficiences, la teneur en résidus du tissu du site d'injection s'est avérée très variable et persistante. Dans une étude, la teneur en résidus du tissu du site d'injection prélevé 42 jours après le traitement était comprise entre moins de 3 µg/kg et 40 260 µg/kg (plus de 800 fois la valeur de la LMR). Dans une étude plus récente, des concentrations de résidus comprises entre 20,7 et 649 µg/kg (plus de 12 fois la LMR) ont été signalées 35 jours après le traitement (dernier temps étudié). Aucune des études ne peut servir de base pour définir des temps d'attente chez les ovins.

Le CMV ne disposait d'aucune autre donnée sur la déplétion des résidus chez les autres espèces pour lesquelles des autorisations de mise sur le marché ont été délivrées, comme le cheval, la chèvre et les volailles.

Aucune des études de déplétion des résidus disponibles ne justifiait les temps d'attente actuellement appliqués aux médicaments injectables contenant de la benzathine benzylpénicilline dans les États membres.

4. Conclusions et recommandations

Aucune donnée scientifique valable justifiant les temps d'attente pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la benzathine benzylpénicilline retard n'est disponible pour les médicaments autorisés dans l'Union Européenne.

Les données fournies par les membres du CMV, par les Autorités nationales des États membres, les données publiées dans la littérature ainsi que les données des études de déplétion des résidus réalisées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, indiquent que les temps d'attente actuellement autorisés ne garantissent pas que la teneur en résidus au niveau du site d'injection diminue en dessous de la limite maximale des résidus fixée à 50 µg/kg pour la benzylpénicilline.

En l'absence de données adéquates permettant de fixer des périodes de retrait appropriées, il est prudent de supposer que les consommateurs peuvent être exposés à des quantités de résidus de la benzylpénicilline supérieures à la LMR à la suite de l'utilisation de benzathine benzylpénicilline dans des formulations retard. Ces résidus présentent un danger pour les consommateurs, en particulier pour les sujets qui sont sensibilisés à la pénicilline.

Après avoir examiné les données sur la déplétion des résidus et la littérature disponible concernant la déplétion des résidus de la benzylpénicilline quand celle-ci est administrée par injection sous forme de benzathine, le CMV est parvenu à la conclusion qu'il n'était pas possible de fixer des temps d'attente sur la base des données disponibles.

Lorsqu'il n'existe pas de médicament autorisé pour une condition, les États membres peuvent exceptionnellement, en particulier pour éviter des souffrances inutiles aux animaux concernés, autoriser l'administration par un vétérinaire ou sous sa responsabilité personnelle directe, à un animal ou à un petit nombre d'animaux, d'un médicament vétérinaire dont l'utilisation est autorisée dans l'État membre concerné pour d'autres espèces animales. Dans ce cas, le délai de retrait de la viande ne doit pas être inférieur à 28 jours. Le CPMV a considéré que le temps d'attente stipulé de 28 jours n'est pas suffisant pour garantir que la quantité de résidus au niveau du site d'injection a diminué et est inférieure à la LMR. C'est pourquoi si une utilisation continue de ces médicaments était autorisée pour les animaux de compagnie, il serait nécessaire que leur utilisation chez les espèces productrices d'aliments fasse l'objet d'une contre-indication absolue.

Dans le but de cette saisine, le CMV a été invité à donner son avis sur le temps d'attente. Par conséquent, les données disponibles concernant l'efficacité de la benzathine benzylpénicilline n'ont pas fait l'objet d'un examen détaillé. Toutefois le CMV a noté que les concentrations de benzylpénicilline dans le plasma étaient sub-thérapeutiques par rapport aux valeurs de la CMI *in vitro* pour de nombreux organismes. L'apparition de concentrations sub-thérapeutiques d'antibiotiques dans le plasma est considérée comme un facteur important dans le développement de la résistance. Le CMV a par conséquent considéré que si l'on disposait de données pertinentes sur la déplétion des résidus permettant de fixer un temps d'attente, l'efficacité des médicaments concernés devrait être confirmée aux doses administrées dans de telles études de déplétion des résidus.

5. Recommandations globales

Après avoir examiné les données sur la déplétion des résidus et la littérature disponible à propos de la déplétion des résidus de la benzylpénicilline quand celle-ci est administrée par injection sous forme de benzathine, le CMV est parvenu à la conclusion que:

- il n'est pas possible de fixer un temps d'attente basé sur les données disponibles ;
- les temps d'attente actuellement autorisés ne permettent pas de garantir que les résidus présents au niveau du site d'injection n'excèdent pas la LMR ;
- les temps d'attente actuellement autorisés ne permettent pas de garantir que les produits alimentaires obtenus à partir des animaux traités sont exempts de résidus susceptibles de constituer un risque pour la santé du consommateur ;
- les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments injectables à usage vétérinaire à base de benzathine benzylpénicilline et destinés à une administration à des espèces productrices d'aliments doivent être suspendues ;

- les RCP et les notices relatives à tous les médicaments injectables à usage vétérinaire à base de benzathine benzylpénicilline qui sont indiqués pour une administration à des animaux de compagnie doivent contenir une contre-indication absolue concernant leur utilisation chez les espèces productrices d'aliments.
- le CMV examinera les motifs de la suspension au bout d'une année, ou dès que de nouvelles données seront soumises au Comité pour évaluation.

MOTIFS DE LA SAISINE

Lettre de Notification du Irish Medicines Board

04-10-01 11:43

From-IRISHMEDICINES

016767836

T-395 P.02

F-567



IRISH MEDICINES BOARD

Mr. Steve Dean,
Chairman,
Committee for Veterinary Medicinal Products,
European Agency for the Evaluation of Medicines,
7, Westferry Circus,
Canary Wharf,
London E22 4HB
England

03 October 2001

Dear Mr. Dean,

Notification to the CVMP of a Referral under Article 20 of Council Directive 81/851/EEC as amended

The Advisory Committee for Veterinary Medicines (ACVM) of the Irish Medicines Board have today instructed me to notify CVMP of a Referral under Article 20 of Council Directive 81/851/EEC, involving long-acting benzathine penicillin injectable formulations authorised for treatment of infection in cattle, sheep and pigs. This is intended to be a class-action referral.

The reason for this referral is the decision taken by the ACVM to suspend the authorisations for 3 injectable benzathine penicillin products in Ireland on the basis that the withdrawal period for slaughter of treated animals was inadequate and residues of penicillin above the maximum residue limit remain in tissues of treated animals beyond the expiry of the withdrawal period.

The CVMP is requested to give its opinion as to whether, given the residue depletion data and published literature available concerning the depletion of residues of benzathine penicillin when administered by injection, the withdrawal period should be extended from the standpoint of Community Interest in safeguarding consumer safety.

The matter is of Community interest because food produced from animals treated with similar products are expected to be available in other EU Member States from whom Ireland imports meat products.

Yours sincerely,

Dr. J.G. BEECHINOR
Veterinary Director

Bord Leigheasra na hÉireann European Centre, Earlsfort Terrace,
Dublin 2. Tel: 353-1-676 4971 Fax: 353-1-676 7836