

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Belgien	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Belgien	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Belgien	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Cypern	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Det Forenede Kongerige	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Det Forenede Kongerige	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Det Forenede Kongerige	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost 5 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Det Forenede Kongerige	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Estland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Frankrig	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 mg/ml Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Frankrig	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Frankrig	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Frankrig	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Grækenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Grækenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Grækenland	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Irland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Irland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Island	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost 5 mg/ml Soluzione iniettabile per bovini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Kroatien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Kroatien	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Kroatien	Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	DINOLYTIC, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, konje i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Letland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Letland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Litauen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Litauen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Litauen	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Luxembourg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Luxembourg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Luxembourg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Nederlandene	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic hoge conenctratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Nederlandene	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Nederlandene	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic 5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Nederlandene	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Rumænien	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Rumænien	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Rumænien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovakiet	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovakiet	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovakiet	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovenien	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovenien	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Slovenien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Spanien	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Dinolytic 12,5 mg/ml solución inyectable para bovino	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Spanien	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Spanien	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	DINOLYTIC 5 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y caballos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Spanien	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tjekkiet	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tjekkiet	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tjekkiet	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tyskland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Ungarn	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Ungarn	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Østrig	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelfor m	Dyrearte r	Administration svej
Østrig	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær
Østrig	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Intramuskulær

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter heraf (se bilag I)

1. Indledning

Veterinærlægemidlerne Dinolytic og relaterede navne samt generiske produkter heraf er injektionsvæsker, opløsning, der indeholder 12,5 mg og 5 mg dinoprost (som dinoprosttromethamin) pr. ml. Dinoprosttromethamin er en syntetisk analog til prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), som anvendes hos kvæg på grund af stoffets luteolytiske og/eller oxytocinlignende effekt. Stoffet er kun effektivt ved forekomst af et aktivt gult legeme.

Hos kvæg er den anbefalede dosis i alle indikationer 25 mg dinoprost pr. dyr (svarende til 2 ml af produkter a 12,5 mg/ml og 5 ml af produkter a 5 mg/ml).

Der blev indsendt en ansøgning i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk ansøgning om markedsføringstilladelse efter den decentrale procedure med Nederlandene som referencemedlemsstat for veterinærlægemidlet Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg (NL/V/0256/001/DC). Referenceproduktet er Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, der markedsføres af Zoetis, og som har været godkendt i henhold til den nationale procedure i en række medlemsstater siden 2015 som en extension af de oprindelige fulde dossierer for Dinolytic-produkter, der har været godkendt i en styrke på 5 mg/ml siden 1986.

Under ovennævnte decentrale procedure kunne Frankrig og andre medlemsstater ikke tilslutte sig en tilbageholdelsestid på nul dage for kvæg (kød og indmad), selvom bioækvivalensen mellem Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til kvæg og referenceproduktet blev anerkendt. Det aktive stof dinoprosttromethamin har statussen "maksimalgrænseværdi for restkoncentration (MRL) ikke påkrævet", men et acceptabelt dagligt indtag (ADI) på 0,83 µg dinoprost pr. kg legemsvægt (svarende til 50 µg pr. 60 kg person) er tidligere blevet fastsat af CVMP¹. Ved indtagelse af 0,3 kg kød (fra injektionsstedet) svarer dette til et maksimalt tilladt niveau på 167 µg/kg kød. Der er set restkoncentrationer over det maksimalt tilladte niveau i et restkoncentrationsstudie 24 timer efter behandling. Frankrig vurderede, at de samlede tilgængelige oplysninger viser, at en tilbageholdelsestid på nul dage muligvis ikke er tilstrækkeligt til at sikre forbrugersikkerheden.

Desuden er det blevet bemærket, at medlemsstater i hele EU har fastsat forskellige tilbageholdelsestider for kvæg (kød og indmad), nemlig mellem nul og tre dage, for veterinærlægemidler af samme styrke (12,5 mg/ml og 5 mg/ml) og med samme indehaver af markedsføringstilladelse (Zoetis).

Frankrig mente, at det af hensyn til forbrugersikkerheden i EU ville være relevant at gennemgå tilbageholdelsestiderne for kvæg (kød og indmad), og indbragte sagen for Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP).

Derfor indledte Frankrig den 3. september 2019 en procedure i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF vedrørende veterinærlægemidlerne Dinolytic og relaterede navne samt generiske produkter heraf indeholdende 12,5 mg og 5 mg dinoprost pr. ml, der fås som injektionsvæsker, opløsning, til intramuskulær anvendelse hos kvæg. CVMP blev anmodet om at gennemgå alle

¹ CVMP MRL Summary report for dinoprost tromethamine – [link](#)

foreliggende restkoncentrationsdata og anbefale tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlet kvæg.

2. Diskussion af de foreliggende data

Data fra indehaverne af markedsføringstilladelse

Sammensætningen af de produkter, der anvendes i de forskellige studier, som Zoetis har gennemført, er blevet fremlagt, og det samme gælder sammensætningen af de produkter, der er registreret af Ceva Santé Animale. Da formuleringerne er meget ens, vurderer CVMP, at en fælles tilbageholdelsestid kan gælde for alle de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Syv studier af restkoncentrationer hos kvæg blev fremlagt for udvalget. To studier blev gennemført med en opløsning af radioaktivt mærket dinoprost (PGF_{2α}). Fem studier blev gennemført med Lutalyse 5 mg/ml, der er det samme produkt som Dinolytic 5 mg/ml. To af disse overholdt god laboratoriepraksis (GLP).

Fem studier blev gennemført før 1982, og to studier, som overholdt god laboratoriepraksis, blev gennemført i 2007 og 2009 (begge afrapporteret i 2009).

Dinoprosttromethamin blev administreret intramuskulært i en dosis på 25 mg pr. dyr (den anbefalede dosis), bortset fra i de 2 studier, som blev gennemført med radioaktivt mærket dinoprosttromethamin, der alene ansås som informative.

Der blev målt rester af dinoprosttromethamin enten via radioaktivitet (2 studier, 1976 og 1977), via radioimmunanalyse (RIA) (3 studier, 1978, 1979 og 1982), via enzymimmunanalyse (ELISA) (1 studie, der blev gennemført i 2007 og afrapporteret i januar 2009) eller via væskekromatografi med massespektrometri (LC-MS) (1 studie, april 2009).

Der blev også gennemført et *in vivo*-bioækvivalensstudie af Lutalyse 5 mg/ml og Lutalyse 12,5 mg/ml samt et tolerancestudie af Lutalyse 12,5 mg/ml. Begge studier overholdt god laboratoriepraksis. I begge studier blev der administreret en intramuskulær dosis på 25 mg dinoprost.

MRL-status

Da det aktive stof dinoprosttromethamin har statussen "MRL-værdi ikke påkrævet", anvendes ADI-værdien som referenceværdi. CVMP¹ har fastsat en ADI-værdi på 0,83 µg pr. kg legemsvægt (svarende til 50 µg for en person på 60 kg).

I henhold til CVMP's sammenfattende rapport om MRL¹ har dinoprosttromethamin en meget kort halveringstid på kun fem minutter og er næsten helt elimineret efter en til to passager gennem leveren og/eller lungerne, og der er ikke detekteret nogen ophobning af dinoprost eller restprodukter deraf i blodet efter gentagen daglig injektion hos kvæg. Derfor er det kun væv fra injektionsstedet, der tages i betragtning ved vurdering af tilbageholdelsestiden.

Med henblik på fastsættelse af tilbageholdelsestider er der fastsat en grænse på 167 µg/kg for væv fra injektionsstedet baseret på en ADI-værdi på 50 µg pr. person pr. dag og et indtag af 300 g væv fra injektionsstedet (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Restkoncentrationsdata for kød og indmad fra kvæg

Indehaveren af markedsføringstilladelse, Zoetis, fremlagde to restkoncentrationsstudier fra hhv. 1976 og 1977, hvor der blev anvendt en ³H-PGF_{2α}-opløsning. Ingen af disse studier overholdt god laboratoriepraksis. I begge studier blev produktet administreret to gange ved intramuskulær injektion hos én ko i doser, der lå lidt under den anbefalede dosis (25 mg pr. dyr), med et interval på 11 dage.

CVMP anså kun disse to gamle restkoncentrationsstudier for at være informative, fordi de ikke var gennemført i overensstemmelse med de nugældende standarder, og fordi de var ringe dokumenteret.

Zoetis fremlagde også et restkoncentrationsstudie, der blev gennemført i 1982 med produktet "Pronalgon F injektionsvæske, opløsning, til dyr", som ifølge indehaveren af markedsføringstilladelse svarer til Lutalyse 5 mg/ml.

Tolv dyr blev behandlet med en enkelt intramuskulær injektion med en dosis på 25 mg PGF_{2α} og blev slagtet 12, 24, 48 eller 72 timer efter behandlingen. Muskel, lever, nyre, fedt, tyndtarm, hjerte og injektionssted blev analyseret under anvendelse af en RIA-metode. Blandt de spiselige væv sås de højeste niveauer af PGF_{2α}-rester på injektionsstedet 12 timer efter behandlingen, og de lå over det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg. Efter 24 timer lå restkoncentrationerne af PGF_{2α} på injektionsstedet under denne grænse på 167 µg/kg hos alle dyrene.

CVMP vurderede, at der ikke kunne fastsættes en pålidelig tilbageholdelsestid ud fra dette restkoncentrationsstudie. Studiet har nogle mangler (GLP-status er ikke anført, antallet af dyr pr. slagtetidspunkt og prøvetagningsprocedurerne for injektionsstederne følger ikke VICH GL48-anbefalingerne², og opbevaringsvarigheden inden analyse og stabiliteten af PGF_{2α} i frosne vævsprøver kendes ikke). Studiet kan dog være til hjælp ved fastsættelse af en tilbageholdelsestid, fordi det viser den generelt hurtige nedbrydning af restkoncentrationer og den væsentlige variabilitet mellem de enkelte individer hos kvæg, hvad angår nedbrydningskinetik.

To GLP-kompliance studier af nedbrydningen af restkoncentrationer blev fremlagt af Zoetis.

Et af studierne var gennemført i 2009 med et vaginalindlæg med depotvirkning (1,94 g progesteron/indlæg) og Lutalyse 5 mg/ml. Produktet blev administreret som en enkelt intramuskulær injektion hos 25 køer ved en dosis på 25 mg PGF_{2α}. Blandt de 25 dyr blev 13 dyr behandlet med vaginalindlæg med depotvirkning 7 dage før administration af dinoprost.

Dyrene blev slagtet ca. 10 timer efter fjernelse af vaginalindlægget og administration af dinoprost. Injektionsstederne blev analyseret ved hjælp af en LC-MS-metode.

Ca. 10 timer efter PGF_{2α}-injektionen varierede restkoncentrationen på injektionsstederne meget og lå i området 2,29-497 µg/kg (for gruppen, der fik vaginalindlæg + Lutalyse) og 2,04-2.620 µg/kg Lutalyse-gruppen). Således kan det konkluderes, at restkoncentrationen af PGF_{2α} 10 timer efter administration var højere end det maksimalt tolererede niveau på 167 µg/kg hos 6 ud af 25 dyr.

CVMP anså udelukkende dette restkoncentrationsstudie for at være informativt, da det var forbundet med en række mangler. Prøvetagningen på injektionsstedet er ikke i overensstemmelse med anbefalingerne i VICH GL48². Selvom vægten af kerneprøverne fra injektionsstederne er i overensstemmelse med retningslinjerne, blev der ikke indsamlet prøver af det omgivende væv med en vægt på ± 300 g. Det er derfor ikke muligt at sikre, at de indsamlede prøver repræsenterer vævsprøver fra det område, hvor den maksimale restkoncentration forekommer. Varigheden af opbevaring af vævsprøver før analyse og stabiliteten af PGF_{2α} i nedfrosne vævsprøver kendes ikke. Desuden er nogle restkoncentrationer på det eneste tidspunkt efter slagtning (10 timer) højere end det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg, og der kan derfor ikke udledes en pålidelig tilbageholdelsestid af dette studie. Det viser dog den betydelige interindividuelle variabilitet i nedbrydningen af restkoncentrationer på injektionsstedet.

Et andet GLP-kompliant restkoncentrationsstudie blev gennemført med Lutalyse 5 mg/ml i 2007 og afrapporteret i januar 2009. Tolv køer fordelt på 3 grupper med 4 dyr i hver blev behandlet med to intramuskulære injektioner ved en dosis på 25 mg PGF_{2α} med 12 timers mellemrum. Dyrene fik

² VICH topic GL48 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) - [link](#)

to gange den anbefalede dosis, og det forventedes ikke at påvirke resultaterne for restkoncentrationer på injektionsstedet, som var målet for studiet. Dyrene i grupperne T01, T02 og T03 blev slagtet hhv. 24 timer, 48 timer og 72 timer efter den første injektion, og der blev taget prøver fra begge injektionssteder med henblik på analyse. Dataene blev indsamlet 12 timer og 24 timer efter behandling for T01-gruppen, 36 timer og 48 timer efter behandling for T02-gruppen, og 60 timer og 72 timer efter behandling for T03-gruppen. En valideret ELISA-metode blev anvendt til at bestemme koncentrationen af PGF_{2α} på injektionsstedet og i det umiddelbart omgivende væv. Vægten af prøverne fra injektionsstederne er i overensstemmelse med anbefalingerne i VICH GL48². Ikke alle individuelle analyser opfyldte de fuldstændige valideringskriterier, der er specificeret i protokollen med hensyn til nøjagtighed og præcision. Der blev imidlertid opnået tilstrækkeligt med data fra accepterede analyser til at definere nedbrydningsprofilen for PGF_{2α} på injektionsstedet.

På grundlag af validerede resultater var PGF_{2α}-restkoncentrationerne højere end det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg efter 12 timer på 2 injektionssteder ud af 4 (245 og 647 µg/kg). Efter 24 timer var PGF_{2α}-restkoncentrationerne (8,01, 9,36, 12,6 og 17,5 µg/kg) i alle fire dyr under denne grænse. Efter 36 og 48 timer blev kun én PGF_{2α}-restkoncentrationsværdi pr. gruppe valideret ud af 4 prøver, og den var under 167 µg/kg. De øvrige ikke-validerede resultater var også under 167 µg/kg. Efter 60 timer var de 4 ikke-validerede resultater (maks.: 13,9 µg/kg) under 167 µg/kg. Det kan således konkluderes, at 24 timer efter administration er det første tidspunkt, hvor PGF_{2α}-restkoncentrationsværdierne er under det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg på injektionsstedet.

CVMP fandt, at dette studie er centralt for fastsættelsen af en tilbageholdelsestid. Der er imidlertid en række mangler (stabiliteten af det aktive stof i nedfrosne prøver, manglende analyse af de fleste dyrs prøver på tidspunkter efter 24 timers-prøverne), som gør det nødvendigt også at overveje de andre tilgængelige studier, der indikerer en høj interindividuel variabilitet, og muligheden for, at nogle individuelle prøver indeholder restkoncentrationer over grænseværdien på 167 µg/kg.

Den statistiske metode kan ikke anvendes, da der på tidspunkterne 36 og 48 timer ikke var nok validerede restkoncentrationer. Udvalget vurderede, at en tilbageholdelsestid på 48 timer kunne udledes på grundlag af dette GLP-kompliant restkoncentrationsstudie, dvs. 24 timer plus en sikkerhedsmargin på 30 % (baseret på den semikvantitative analysemetode, manglen på validerede resultater for de sidste tidspunkter og den høje variabilitet blandt de individuelle dyr ved tidspunktet 12 timer efter behandling) i overensstemmelse med CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP vurderede også to andre studier, der var medtaget i vurderingen af maksimalgrænseværdier for restkoncentrationer.

Et studie var gennemført i 1978 med produktet Lutalyse 5 mg/ml med 12 behandlede dyr (4 dyr pr. behandlet gruppe) og en kontrolgruppe på 6 dyr. Tolv køer blev behandlet med en enkelt intramuskulær injektion ved en dosis på 25 mg dinoprost.

Dyrene blev slagtet 24, 48 og 72 timer efter behandling, og væv fra injektionsstederne (100 g) blev analyseret ved hjælp af en RIA-metode. 24 timer efter PGF_{2α}-injektionen lå restkoncentrationen ved injektionsstederne 6,1-198,1 µg/kg (for gruppen, der fik Lutalyse) og 1,2-2,9 µg/kg (kontrolgruppen), hvilket illustrerer den signifikante interindividuelle variabilitet. Restkoncentrationerne på injektionsstedet vendte tilbage til baselineværdierne 48 timer efter injektionen.

Hos ét dyr var restkoncentrationen på injektionsstedet 24 timer efter administration 198,1 µg/kg, og derfor ville indtagelse af væv fra et injektionssted på dette dyr overskride det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg. 48 timer efter administrationen lå restkoncentrationen hos alle fire dyr under 167 µg/kg. I henhold til CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige

³ CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev. 1) – [link](#)

væv³, ville den statistiske metode medføre en tilbageholdelsestid på 38,25 timer, der oprundes til 48 timer. Varianshomogeniteten er ikke opfyldt, hvilket forventes for injektionsrestkoncentrationer på et tidspunkt, der ligger så tæt på administrationen.

CVMP vurderede, at dette restkoncentrationsstudie er understøttende, men ikke centralt, da det er forbundet med en række mangler (PGF_{2α}-restkoncentrationer blev kun målt på injektionsstedet, prøvetagningen på injektionsstedet er ikke i overensstemmelse med anbefalingerne i VICH GL48², og stabiliteten af PGF_{2α} i nedfrosne vævsprøver før analyse er ikke kendt). Resultaterne fra dette studie, der understøtter en tilbageholdelsestid på mindst 48 timer, bør dog overvejes ved fastsættelsen af tilbageholdelsestiden.

Det andet restkoncentrationsstudie, der er udledt af MRL-dokumentationen, blev gennemført i 1979 med Lutalyse 5 mg/ml. Seks køer blev behandlet med en enkelt intramuskulær injektion ved en dosis på 25 mg dinoprost. Dyrene blev slagtet 24, 48 og 72 timer efter behandling, og muskelvævsprøver fra injektionssteder og ikke-injektionssteder blev analyseret ved hjælp af en RIA-metode. 24 timer efter administration af Lutalyse 5 mg/ml lå restkoncentrationen på injektionsstedet under det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg.

CVMP vurderer, at dette gamle restkoncentrationsstudie kun er informativt, da det rummer en række mangler, f.eks. antallet af dyr, prøvetagningen på injektionsstedet og stabiliteten af restkoncentrationer.

Fastsættelse af en tilbageholdelsestid

Alt i alt viser studierne, at restkoncentrationerne på injektionsstedet er højere end det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg på tidspunkter før 24 timer efter behandlingen. Nogle studier fremhæver en betydelig interindividuel variabilitet (1982, april 2009) i forhold til absorption, distribution og nedbrydning af det aktive stof over op til 48 timer efter injektion. Efter 24 timer lå restkoncentrationen under det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg i alle studier på nær ét fra 1978, hvor én prøve havde en koncentration på 198,1 µg/kg, som derfor lå over det maksimalt tilladte niveau 24 timer efter injektion. Hvad angår de prøver, der blev analyseret 48 timer efter behandling, lå restkoncentrationen på injektionsstedet altid under denne grænseværdi.

På grundlag af det centrale studie (der blev gennemført i 2007 og afrapporteret i januar 2009) og de øvrige studier, som indehaveren af markedsføringstilladelsen (Zoetis) har fremlagt, samt de studier, der kan udledes af MRL-dokumentationen, kan der fastsættes en tilbageholdelsestid på 48 timer. Dette forslag medtager følgende fakta:

- I det GLP-kompliance studie fra januar 2009, som Zoetis gennemførte, blev der 24 timer efter injektion ikke fundet restkoncentrationer over den grænseværdi på 167 µg/kg, som var udledt ud fra det acceptable daglige indtag.
- En sikkerhedsmargin på 30 % er nødvendig på grund af den signifikante interindividuelle variabilitet (studierne fra 1982 og april 2009).
- I et studie, der indgik i MRL-dokumentationen (1978), blev der fundet et dyr, hvor restkoncentrationen på injektionsstedet 24 timer efter administration lå over den grænseværdi på 167 µg/kg, som var udledt ud fra det acceptable daglige indtag (med 198,1 µg/kg). I henhold til CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv³, ville den alternative metode medføre en tilbageholdelsestid på 48 timer plus en sikkerhedsmargin, hvilket medfører en tilbageholdelsestid på 3 dage. Ikke desto mindre vurderede CVMP, at det ikke er nødvendigt at tillægge en sådan sikkerhedsmargin til tilbageholdelsestiden på 48 timer, da der 24 timer efter administration kun var én værdi over grænseværdien på 167 µg/kg og halveringstiden fra injektionsstedet er ca. 2 timer.

Såvel den statistiske metode fra CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv³, med visse begrænsninger, og en statistisk tilgang, der er inspireret af SCPM-metoden (*safe concentration per milking*) og baseret på den øvre tolerable grænse (UTL) på 95/95, understøtter en tilbageholdelsestid på 48 timer, når de anvendes på resultaterne af dette studie.

- De tilgængelige studier viser, at restkoncentrationerne på injektionsstedet 48 timer efter administration ligger langt under grænseværdien på 167 µg/kg, mens de efter 10 og 12 timer varierer kraftigt og overstiger det maksimalt tilladte niveau på 167 µg/kg. Den øvre tolerable grænse på 95/95 (lignende statistisk tilgang som for SCPM-metoden for mælk) anvendt på alle studier ligger langt over grænseværdien på 167 µg/kg efter 10 timer (med 25 individuelle restkoncentrationsværdier efter 10 timer). For de senere tidspunkter mangler beregningen af den øvre tolerable grænse på 95/95 styrke, da der ikke er nok tilgængelige restkoncentrationsværdier pr. tidspunkt.

Selvom der ikke er nogen numerisk maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer af dinoprosttromethamin, vurderede CVMP, at en tilbageholdelsestid er nødvendig, baseret på dataene fra de fremlagte restkoncentrationsstudier og i overensstemmelse med CVMP-retningslinjerne for restkoncentrationer på injektionsstedet (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ og CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv³.

CVMP anerkendte, at indtagelse af kød fra et injektionssted ville være et sjældent tilfælde, da dyr, som behandles med Dinolytic/Lutalyse er beregnet til avl og ikke rutinemæssigt sendes til slagtning. Selvom nødslagtning inden for 3 timer efter administration og et samtidigt uheld ikke vurderes at være realistisk, er muligheden for slagtning 12-24 timer efter administration, i henhold til VICH GL48², afsnit 2.3.7.1, realistisk i tilfælde af et uheld under/umiddelbart efter administrationen (*worst case*). Det skal bemærkes, at kvæg i en række medlemsstater kan aflives af dyrlægen på gården, hvis der er grund til nødslagtning. Disse veterinærlægemidler kan desuden anvendes hos en lang række dyr, hvilket øger sandsynligheden for, at kød fra injektionssteder, der indeholder PGF_{2α}-rester, kan blive indtaget af forbrugere.

Det acceptable daglige indtag er baseret på livmodersammentrækninger, som kan være meget smertefulde og udgøre en potentiel alvorlig risiko (aborter og for tidlig fødsel) i hele drægtighedsperioden i de tilfælde, hvor drægtigheden allerede er truet af for tidlig fødsel.

I betragtning af den høje variabilitet i absorption af det aktive stof, der er observeret i de forskellige restkoncentrationsstudier i de første timer efter injektion, og det store antal dyr, der behandles om året, og da enhver risiko for eksponering af forbrugeren for restkoncentrationsniveauer, der ligger over det sikre restkoncentrationsniveau, skal forebygges, er der behov for fastsættelse af en passende tilbageholdelsestid for at undgå, at forbrugerne spiser væv fra injektionsstedet.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle tilgængelige restkoncentrationsdata for veterinærlægemidlerne Dinolytic 12,5 mg og 5 mg injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter deraf og fremsætte en anbefaling om passende tilbageholdelsestider for kød og indmad fra behandlet kvæg.

⁴ CVMP guideline on injection site residues (EMA/CVMP/542/03-FINAL) – [link](#)

Vurdering af fordele

De omhandlede produkters virkning hos kvæg er ikke blevet specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive til behandling af tilstande hos kvæg på grund af deres luteolytiske virkning, forudsat at der er et aktivt gult legeme til stede. Den anbefalede dosis for alle indikationer hos kvæg er 25 mg dinoprost pr. dyr.

Risikovurdering

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed eller miljørisiko for de omhandlede veterinærlægemidler.

Der er identificeret en risiko med hensyn til længden af de tilladte tilbageholdelsestider for kvæg (kød og indmad). For nogle veterinærlægemidler kan den aktuelle tilbageholdelsestid være for kort til, at restkoncentrationen af dinoprost falder under det fastsatte acceptable daglige indtag i spiselige væv, og dette udgør derfor en risiko for forbrugere, der spiser kød fra injektionsstedet fra kvæg, der er behandlet med disse produkter.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Dinoprosttromethamin er tidligere undersøgt af CVMP¹, og selvom det blev vurderet, at en maksimalgrænseværdi for restkoncentrationer ikke er påkrævet, blev der fastsat et acceptabelt dagligt indtag på 0,83 µg/kg legemsvægt (svarende til 50 µg for en person med en legemsvægt på 60 kg).

Af hensyn til sikkerheden for forbrugere af fødevarer og fødevareprodukter, der stammer fra dyr behandlet med disse lægemidler, og for at gøre det muligt for restkoncentrationer af dinoprosttromethamin at blive nedbrudt til under det acceptable daglige indtag, skal der sikres et tilstrækkeligt tidsrum mellem behandling og slagtning.

På baggrund af restkoncentrationsstudier i kvægvæv kan der udledes en tilbageholdelsestid for kvægkød og -indmad på 2 dage for alle produkter. Denne tilbageholdelsestid vurderes at være tilstrækkelig til at sikre forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiden for kød og indmad fra behandlet kvæg bør ændres som anbefalet af hensyn til forbrugersikkerheden.

Det samlede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlerne Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter deraf er fortsat positivt under forudsætning af, at anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kød og indmad fra behandlet kvæg bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden.
- CVMP vurderer, at det overordnede benefit/risk-forhold for de produkter, der er omfattet af denne procedure, fortsat er positivt, forudsat at der indføres ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelserne for Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne samt generiske produkter deraf, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

**Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet,
etiketteringen og indlægssedlen**

Produktresumé

4.11 Tilbageholdelsestid(er)

Kvæg:

Kød og indmad: 2 dage.

Etikettering

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Kvæg:

Kød og indmad: 2 dage.

Indlægsseddel

10. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Kvæg:

Kød og indmad: 2 dage.