

Anhang I

**Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsformen,
Stärken der Tierarzneimittel, Zieltierarten, Arten der
Anwendung und Inhaber der Genehmigungen für das
Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten**

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Belgien	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Belgien	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Belgien	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Dänemark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Dänemark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Deutschland	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Deutschland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Deutschland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Deutschland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Estland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Finnland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Finnland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Finnland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Finnland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Frankreich	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Frankreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Frankreich	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Frankreich	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Griechenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Griechenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Griechenland	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Island	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Lettland	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Lettland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Niederlande	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Niederlande	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Niederlande	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Niederlande	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Norwegen	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Norwegen	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Österreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Österreich	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Österreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, suínos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Rumänien	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Rumänien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Schweden	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Schweden	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Schweden	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Schweden	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Slowakische Republik	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Slowakische Republik	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Slowakische Republik	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Slowenien	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Slowenien	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Slowenien	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Tschechische Republik	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Tschechische Republik	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Tschechische Republik	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär
Vereinigtes Königreich	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tier- arten	Art der Anwendung
Zypern	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	Injektionslösung	Rinder	Intramuskulär

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dinolytic 12,5 mg/ml und 5 mg/ml Injektionslösungen und zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Die Tierarzneimittel Dinolytic und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika sind Injektionslösungen, die 12,5 mg und 5 mg Dinoprost (als Dinoprosttromethamin) pro ml enthalten. Dinoprosttrometamin ist ein synthetisches Analogon von Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), das aufgrund seiner luteolytischen und/oder oxytozischen Wirkungen angewendet wird. Dieser Stoff ist nur bei Vorhandensein eines aktiven Gelbkörpers wirksam.

Für Rinder beträgt die empfohlene Dosis für alle Anwendungsgebiete 25 mg Dinoprost pro Tier (entspricht 2 ml der 12,5-mg/ml-Tierarzneimittel und 5 ml der 5-mg/ml-Tierarzneimittel).

Es wurde ein Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG gestellt, d. h. ein Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für ein Generikum gemäß dem dezentralisierten Verfahren für das Tierarzneimittel Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder, mit den Niederlanden als Referenzmitgliedstaat (NL/V/0256/001/DC). Das Referenzarzneimittel ist Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, das von Zoetis in Verkehr gebracht wird und seit 2015 gemäß dem nationalen Verfahren in verschiedenen Mitgliedstaaten zugelassen ist, und zwar als Erweiterung der Produktlinie der ursprünglichen vollständigen Dossiers zu Dinolytic-Arzneimitteln, die seit 1986 mit einer Stärke von 5 mg/ml registriert sind.

Im Rahmen des vorstehend genannten dezentralisierten Verfahrens waren Frankreich und andere Mitgliedstaaten mit der Wartezeit von null Tagen für Rinder (Fleisch und Schlachtnieberzeugnisse) nicht einverstanden, obwohl die Bioäquivalenz zwischen Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und dem Referenzprodukt akzeptiert wurde. Der Wirkstoff Dinoprosttromethamin hat zwar den Status „keine Rückstandshöchstmenge (MRL) erforderlich“, aber vom CVMP wurde bereits eine zulässige tägliche Aufnahmemenge (acceptable daily intake, ADI) von 0,83 µg Dinoprost pro kg Körpergewicht (KG) (entspricht 50 µg pro Person mit einem Körpergewicht von 60 kg) ermittelt¹. Ausgehend von einem Verzehr von 0,3 kg Muskelfleisch (Injektionsstelle) entspricht dies einer zulässigen Höchstkonzentration von 167 µg/kg Muskelfleisch. In einer Studie zum Abbau von Rückständen wurden 24 Stunden nach der Behandlung Rückstandsmengen über der zulässigen Höchstkonzentration festgestellt. Frankreich war der Auffassung, dass die verfügbare Gesamtdatenlage zeigt, dass eine Wartezeit von null Tagen möglicherweise nicht ausreicht, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Darüber hinaus stellte man fest, dass für die Tierarzneimittel derselben Stärke (12,5 mg/ml und 5 mg/ml) und den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Zoetis in den Mitgliedstaaten der EU unterschiedliche Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnieberzeugnisse von Rindern festgelegt wurden, und zwar zwischen null und drei Tagen.

Frankreich war der Ansicht, dass es im Interesse des Schutzes der Verbrauchersicherheit in der Europäischen Union liegt, die Angemessenheit der Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnieberzeugnisse von Rindern zu prüfen, und befasste den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) mit der Angelegenheit.

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

Daher leitete Frankreich am 3. September 2019 ein Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für die Tierarzneimittel Dinolytic und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika ein, die 12,5 mg und 5 mg Dinoprost pro ml enthalten und als Injektionslösungen für die intramuskuläre Anwendung bei Rindern dargereicht werden. Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen zu prüfen und Wartezeiten für von behandelten Rindern stammende(s) Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse zu empfehlen.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Von den MAH vorgelegte Daten

Die Zusammensetzung der Tierarzneimittel, die in den verschiedenen von Zoetis durchgeführten Versuchen angewendet wurden, wurde vorgelegt, sowie die Zusammensetzung der von Ceva Santé Animale registrierten Tierarzneimittel. Da die Formulierungen sehr ähnlich sind, war der CVMP der Auffassung, dass eine gemeinsame Wartezeit für alle von diesem Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel anwendbar sein könnte.

Dem Ausschuss wurden sieben Studien zur Untersuchung von Rückständen bei Rindern vorgelegt. Zwei Studien wurden mit einer Lösung aus radioaktiv markiertem Dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$) durchgeführt. Fünf Studien wurden mit Lutalyse 5 mg/ml, einem mit Dinolytic 5 mg/ml identischen Tierarzneimittel, durchgeführt; von diesen waren zwei konform mit der guten Laborpraxis (GLP).

Fünf Studien wurden vor 1982 durchgeführt, und zwei GLP-konforme Studien wurden in den Jahren 2007 und 2009 durchgeführt (Berichterstattung beider Studien im Jahr 2009).

Dinoprosttromethamin wurde intramuskulär mit einer Dosis von 25 mg pro Tier (der empfohlenen Dosis) angewendet, außer in den 2 mit radioaktiv markiertem Dinoprosttromethamin durchgeführten Studien, die als lediglich informativ betrachtet wurden.

Die Dinoprosttromethamin-Rückstände wurden entweder anhand der Radioaktivität (2 Studien, 1976 und 1977), mittels Radioimmunoassay (RIA) (3 Studien, 1978, 1979 und 1982), mittels Enzym-Immunoassay (ELISA) (1 Studie, im Jahr 2007 durchgeführt und Berichterstattung im Januar 2009) oder mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) (1 Studie, April 2009) gemessen.

Außerdem wurden eine GLP-konforme *In-vivo*-Bioäquivalenzstudie, die mit Lutalyse 5 mg/ml und Lutalyse 12,5 mg/ml durchgeführt wurde, und eine GLP-konforme Verträglichkeitsstudie, die mit Lutalyse 12,5 mg/ml durchgeführt wurde, vorgelegt. In beiden Studien wurden intramuskulär 25 mg Dinoprost angewendet.

Rückstandshöchstmengen-Status

Da der Wirkstoff Dinoprosttromethamin den Status „keine Rückstandshöchstmenge erforderlich“ hat, wird der ADI-Wert als Referenzwert herangezogen. Ein ADI-Wert von 0,83 μg pro kg KG (entspricht 50 μg bei einer Person mit einem Gewicht von 60 kg) wurde vom CVMP festgelegt¹.

Laut dem zusammenfassenden MRL-Bericht des CVMP¹ hat Dinoprosttromethamin eine extrem kurze Halbwertszeit von nur wenigen Minuten, wird nach ein oder zwei Durchläufen in der Leber und/oder der Lunge fast vollständig eliminiert und wurde nach wiederholter täglicher Injektion bei Rindern keine Anreicherung von Dinoprost oder von dessen Rückständen im Blut nachgewiesen. Daher wird bei der Beurteilung der Wartezeit nur Gewebe an der Injektionsstelle berücksichtigt.

Für die Ermittlung von Wartezeiten wurde auf Grundlage der ADI von 50 μg pro Person pro Tag und einer Aufnahme von 300 g Injektionsstellengewebe (50 $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g}/\text{kg}$) ein Grenzwert von 167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Injektionsstellengewebe festgelegt.

Daten zum Abbau von Rückständen in Fleisch und Schlachtnebenerzeugnissen von Rindern

Der MAH Zoetis legte zwei nicht-GLP-konforme Studien zur Untersuchung von Rückständen vor, die mit einer Lösung von ^3H -PGF_{2α} in den Jahren 1976 und 1977 durchgeführt wurden. In beiden Studien wurde das Tierarzneimittel zweimal intramuskulär ein und derselben Kuh verabreicht, und zwar bei Dosen, die geringfügig unter der empfohlenen Dosis (25 mg pro Tier) lagen, und mit einem Abstand von 11 Tagen.

Der CVMP betrachtete diese beiden alten Studien zur Untersuchung von Rückständen lediglich als informativ, da sie nicht gemäß den aktuellen Standards durchgeführt wurden und eine mangelhafte Berichterstattung aufwiesen.

Zoetis legte außerdem eine Studie zum Abbau von Rückständen vor, die im Jahr 1982 mit dem Tierarzneimittel „Pronalgon F Injektionslösung für Tiere“ durchgeführt wurde, welches laut dem MAH Lutalyse 5 mg/ml entspricht.

Zwölf Tiere wurden mit einer einzelnen intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 25 mg PGF_{2α} behandelt und 12, 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung geschlachtet. Muskel-, Leber-, Nieren-, Fett-, Dünndarm-, Herz- und Injektionsstellengewebe wurden mithilfe einer RIA-Methode analysiert. In den essbaren Geweben waren die höchsten PGF_{2α}-Rückstände an der Injektionsstelle 12 Stunden nach der Behandlung zu finden, und zwar über der zulässigen Höchstkonzentration von 167 µg/kg. Nach 24 Stunden lagen bei allen einzelnen Tieren die PGF_{2α}-Rückstände an der Injektionsstelle unter diesem Grenzwert von 167 µg/kg.

Der CVMP war der Auffassung, dass sich aus dieser Studie zum Abbau von Rückständen keine zuverlässige Wartezeit ableiten lassen könne. Die Studie weist einige Mängel auf (der GLP-Status ist nicht angegeben, die Anzahl der Tiere pro Schlachtzeitpunkt und die Probenahmeverfahren für die Injektionsstellen entsprechen nicht den Empfehlungen von VICH GL48² und die Lagerungsdauer vor der Analyse sowie die Stabilität von PGF_{2α} in gefrorenen Geweben sind unbekannt). Die Studie stützt jedoch nach wie vor die Festlegung einer Wartezeit, da sie den im Allgemeinen raschen Abbau von Rückständen sowie die signifikante Variabilität der Abbaukinetik zwischen den einzelnen Rindern veranschaulicht.

Von Zoetis wurden zwei GLP-konforme Studien zum Abbau von Rückständen vorgelegt.

Einer der Versuche wurde im Jahr 2009 mit einem kontrollierten vaginalen Wirkstofffreisetzungssystem (CIDR)-Einsatz (1,94 g Progesteron/Einsatz) und Lutalyse 5 mg/ml durchgeführt. Das Tierarzneimittel wurde mittels einer einzelnen intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 25 mg PGF_{2α} an 25 Kühe verabreicht. Von diesen 25 Tieren wurden 13 Tiere 7 Tage vor Anwendung von Dinoprost mit einem CIDR-Einsatz behandelt.

Die Tiere wurden ca. 10 Stunden nach Entfernen des CIDR-Einsatzes und der Anwendung von Dinoprost geschlachtet. Die Injektionsstellen wurden mithilfe einer LC-MS-Methode analysiert.

Ca. 10 Stunden nach der PGF_{2α}-Injektion waren die Rückstände an den Injektionsstellen sehr variabel und lagen im Bereich von 2,29 µg/kg bis 497 µg/kg (mit CIDR + Lutalyse behandelte Gruppe) bzw. 2,04 µg/kg bis 2 620 µg/kg (mit Lutalyse behandelte Gruppe). Im Ergebnis lagen 10 Stunden nach der Anwendung bei 6 von 25 Tieren die PGF_{2α}-Rückstände an der Injektionsstelle über der zulässigen Höchstkonzentration von 167 µg/kg.

Der CVMP betrachtete diese Studie zur Untersuchung von Rückständen lediglich als informativ, da sie mit einigen Mängeln behaftet ist. Die Probenahme von der Injektionsstelle entspricht nicht den

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](#)

Empfehlungen von VICH GL48². . Wenngleich das Gewicht der Einstichstellenproben der Injektionsstellen der Richtlinie entspricht, wurde kein umliegendes Gewebe mit einem Gewicht von ± 300 g entnommen. Daher kann nicht sichergestellt werden, dass die genommenen Proben Gewebeproben aus dem Bereich repräsentieren, in dem die maximalen Rückstandskonzentrationen auftreten. Die Dauer der Aufbewahrung von Gewebeproben vor der Analyse und die Stabilität von PGF_{2 α} in gefrorenen Gewebeproben sind nicht bekannt. Darüber hinaus sind zum einzigen Schlachtzeitpunkt (10 Stunden) einige Rückstände höher als die zulässige Höchstkonzentration von 167 $\mu\text{g/kg}$; daher kann aus dieser Studie keine zuverlässige Wartezeit abgeleitet werden. Trotzdem zeigt diese Studie die signifikante Variabilität zwischen einzelnen Tieren hinsichtlich des Abbaus von Rückständen an der Injektionsstelle auf.

Eine weitere GLP-konforme Studie zum Abbau von Rückständen wurde im Jahr 2007 mit Lutalyse 5 mg/ml durchgeführt; die Berichterstattung erfolgte im Januar 2009. Zwölf Kühe, die in 3 Gruppen mit je 4 Tieren aufgeteilt wurden, wurden mit zwei intramuskulären Injektionen mit einer Dosis von 25 mg PGF_{2 α} in einem Abstand von 12 Stunden behandelt. Die Tiere erhielten das Doppelte der empfohlenen Dosis; es wird nicht davon ausgegangen, dass dies die Abbauergebnisse an der Injektionsstelle (das Ziel dieser Studie) beeinflusst. Die Tiere in den Gruppen T01, T02 und T03 wurden 24, 48 bzw. 72 Stunden nach der ersten Injektion geschlachtet, und beide Injektionsstellen wurden zur Analyse entnommen. Die Daten für T01 wurden 12 und 24 Stunden nach der Behandlung, für T02 36 und 48 Stunden nach der Behandlung und für T03 60 und 72 Stunden nach der Behandlung erhoben. Es wurde eine validierte ELISA-Methode angewendet, um die PGF_{2 α} -Konzentration an der Injektionsstelle und im unmittelbar umliegenden Gewebe zu bestimmen. Das jeweilige Gewicht der Injektionsstellenproben steht im Einklang mit den Empfehlungen in VICH GL48². . Nicht alle der einzelnen Analyseläufe erfüllten die im Prüfplan festgelegten vollständigen Validierungskriterien im Hinblick auf Genauigkeit und Präzision. Anhand der akzeptierten Läufe wurden jedoch ausreichend Daten gewonnen, um das Abbauprofil von PGF_{2 α} an der Injektionsstelle zu definieren.

Auf Grundlage der validierten Ergebnisse waren die PGF_{2 α} -Rückstände bei 2 von 4 Injektionsstellen nach 12 Stunden höher als die zulässige Höchstkonzentration von 167 $\mu\text{g/kg}$ (245 $\mu\text{g/kg}$ und 647 $\mu\text{g/kg}$). Nach 24 Stunden lagen die PGF_{2 α} -Rückstände (8,01 $\mu\text{g/kg}$, 9,36 $\mu\text{g/kg}$, 12,6 $\mu\text{g/kg}$ und 17,5 $\mu\text{g/kg}$) bei allen vier Tieren unter diesem Grenzwert. Nach 36 und 48 Stunden war pro Gruppe nur ein PGF_{2 α} -Rückstandswert von 4 Proben validiert; dieser lag unter 167 $\mu\text{g/kg}$. Die anderen, nicht validierten Ergebnisse lagen ebenfalls unter 167 $\mu\text{g/kg}$. Nach 60 Stunden lagen die 4 nicht validierten Ergebnisse (maximal 13,9 $\mu\text{g/kg}$) unter 167 $\mu\text{g/kg}$. Die Schlussfolgerung lautet, dass 24 Stunden nach der Anwendung der erste Zeitpunkt ist, zu dem die PGF_{2 α} -Rückstände an der Injektionsstelle unter der zulässigen Höchstkonzentration von 167 $\mu\text{g/kg}$ lagen.

Der CVMP war der Auffassung, dass diese Studie für die Ermittlung einer Wartezeit entscheidend ist. Einige Mängel (Stabilität des Wirkstoffs in gefrorenen Proben, mangelnde Analyse der Proben der meisten Tiere zu Zeitpunkten nach den Proben, die nach 24 Stunden genommen wurden) machen es jedoch erforderlich, auch die anderen verfügbaren Studien zu berücksichtigen, welche eine hohe Variabilität zwischen einzelnen Tieren sowie die Möglichkeit nahe legen, dass manche einzelne Proben Rückstände über dem Schwellenwert von 167 $\mu\text{g/kg}$ enthalten.

Die statistische Methode kann nicht angewendet werden, da zu den Zeitpunkten 36 und 48 Stunden nicht genügend validierte Rückstandskonzentrationen vorlagen. Der Ausschuss war der Auffassung, dass sich aus dieser GLP-konformen Studie zur Untersuchung von Rückständen eine Wartezeit von 48 Stunden ableiten lässt, d. h. 24 Stunden plus eine Sicherheitsspanne von 30 % (auf Grundlage der semiquantitativen Analysemethoden und eines Mangels an validierten Ergebnissen zu den letzten Zeitpunkten und einer hohen Variabilität zwischen einzelnen Tieren zum 12-Stunden-Zeitpunkt) laut

der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

Der CVMP berücksichtigte außerdem zwei weitere Studien, die in die MRL-Beurteilung einbezogen worden waren.

Eine Studie wurde im Jahr 1978 mit dem Tierarzneimittel Lutalyse 5 mg/ml mit zwölf behandelten Tieren (4 Tiere/behandelte Gruppe) und einer Kontrollgruppe mit 6 Tieren durchgeführt. Zwölf Kühe wurden mit einer einzelnen intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 25 mg Dinoprost behandelt.

Die Tiere wurden 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung geschlachtet, und die Injektionsstellen (100 g) wurden mittels Radioimmunoassay analysiert. 24 Stunden nach der PGF_{2α}-Injektion lagen die Rückstände an den Injektionsstellen im Bereich von 6,1 µg/kg bis 198,1 µg/kg (mit Lutalyse behandelte Gruppe) bzw. 1,2 µg/kg bis 2,9 µg/kg (Kontrollgruppe); dies veranschaulicht die signifikante Variabilität zwischen einzelnen Tieren. Die Rückstände an der Injektionsstelle gingen bis 48 Stunden nach der Injektion wieder auf den Ausgangswert zurück.

Bei einem Tier betrug die Rückstandskonzentration an der Injektionsstelle 24 Stunden nach der Anwendung 198,1 µg/kg; daher würde der Verzehr einer von diesem Tier stammenden Injektionsstelle die zulässige Höchstkonzentration von 167 µg/kg überschreiten. 48 Stunden nach der Anwendung lagen die Rückstände bei allen 4 Tieren unter 167 µg/kg. Gemäß der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe³ würde die statistische Methode zu einer Wartezeit von 38,25 Stunden, aufgerundet 48 Stunden, führen. Allerdings ist die Varianzhomogenität nicht gegeben, die für Injektionsrückstände zu einem Zeitpunkt, der so nah am Anwendungszeitpunkt liegt, erwartet wird.

Der CVMP war der Auffassung, dass diese Studie zur Untersuchung von Rückständen eine unterstützende, jedoch keine Schlüsselstudie ist, da sie mit einigen Mängeln behaftet ist (PGF_{2α}-Rückstände wurden nur an der Injektionsstelle gemessen, die Probenahme aus der Injektionsstelle entspricht nicht den Empfehlungen von VICH GL48² und die Stabilität von PGF_{2α} in gefrorenen Gewebeproben vor der Analyse ist nicht bekannt). Trotzdem sollten die Ergebnisse dieser Studie, die eine Wartezeit von mindestens 48 Stunden stützen, für die Ermittlung der Wartezeit berücksichtigt werden.

Die zweite Studie zur Untersuchung von Rückständen, die aus der MRL-Dokumentation entnommen wurde, wurde im Jahr 1979 mit Lutalyse 5 mg/ml durchgeführt. Sechs Kühe wurden mit einer einzelnen intramuskulären Injektion mit einer Dosis von 25 mg Dinoprost behandelt. Die Tiere wurden 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung geschlachtet, und das Muskelgewebe von den Injektionsstellen und von Nicht-Injektionsstellen wurde mittels Radioimmunoassay analysiert. 24 Stunden nach der Anwendung von Lutalyse 5 mg/ml lag die Rückstandskonzentration an der Injektionsstelle unter der zulässigen Höchstkonzentration von 167 µg/kg.

Der CVMP ist der Auffassung, dass diese alte Studie zur Untersuchung von Rückständen lediglich informativ ist, da sie mit einigen Mängeln behaftet ist, wie z. B. der Anzahl der Tiere, der Probenahme von der Injektionsstelle und der Stabilität der Rückstände.

Ermittlung einer Wartezeit

Insgesamt zeigen die Studien, dass die Rückstände an der Injektionsstelle zu Zeitpunkten vor 24 Stunden nach der Behandlung höher als die zulässige Höchstkonzentration von 167 µg/kg sind. Manche Studien heben eine signifikante Variabilität zwischen einzelnen Tieren (1982, April 2009) hinsichtlich Resorption, Verteilung und Abbau des Wirkstoffs über eine Dauer von bis zu 48 Stunden nach der Injektion hervor. Nach 24 Stunden lagen die Rückstände in allen Studien unter der zulässigen

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

Höchstkonzentration von 167 µg/kg, außer in einer im Jahr 1978 durchgeführten Studie, in der eine Probe eine Konzentration von 198,1 µg/kg aufwies und somit 24 Stunden nach der Injektion über der zulässigen Höchstkonzentration lag. Bei den 48 Stunden nach der Behandlung analysierten Proben lagen die Rückstände an der Injektionsstelle stets unter diesem Grenzwert.

Auf Grundlage der Schlüsselstudie (Durchführung im Jahr 2007 und Berichterstattung im Januar 2009) und den anderen vom MAH Zoetis vorgelegten Studien sowie den aus der MRL-Dokumentation entnommenen Studien konnte eine Wartezeit von 48 Stunden ermittelt werden. Bei diesem Vorschlag werden folgende Tatsachen berücksichtigt:

- In der von Zoetis durchgeführten GLP-konformen Studie vom Januar 2009 wurden ab 24 Stunden nach der Injektion keine Rückstände über dem von der ADI abgeleiteten Grenzwert von 167 µg/kg beobachtet.
- Eine Sicherheitsspanne von 30 % ist aufgrund der signifikanten Variabilität zwischen einzelnen Tieren erforderlich (Studien von 1982 und April 2009).
- In einer Studie aus der MRL-Dokumentation (1978) wurden bei einem Tier 24 Stunden nach der Anwendung Rückstände an der Injektionsstelle über dem von der ADI abgeleiteten Grenzwert von 167 µg/kg (und zwar 198,1 µg/kg) festgestellt. Gemäß der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe³ würde die alternative Methode zu einer Wartezeit von 48 Stunden plus einer Sicherheitsspanne führen, woraus sich eine Wartezeit von 3 Tagen ergibt. Dennoch war der CVMP der Auffassung, dass eine solche Sicherheitsspanne nicht zur Wartezeit von 48 Stunden addiert werden muss, da nach 24 Stunden nur ein Wert knapp über dem Grenzwert von 167 µg/kg lag und die Resorptionshalbwertszeit aus der Injektionsstelle ca. 2 Stunden beträgt.

Darüber hinaus unterstützen sowohl die statistische Methode aus der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe³ (mit gewissen Einschränkungen) und ein durch die Methode „Safe Concentration per Milking (SCPM)“ (Sichere Konzentration pro Melkung) inspirierter und auf dem zulässigen oberen Grenzwert (Upper Tolerable Limit, UTL) von 95/95 basierender statistischer Ansatz bei Anwendung auf die Ergebnisse dieser Studie eine Wartezeit von 48 Stunden.

- Die verfügbaren Studien zeigen, dass Rückstände an der Injektionsstelle nach 48 Stunden deutlich unter dem Grenzwert von 167 µg/kg liegen, während die Rückstände nach 10 und 12 Stunden höchst variabel sind und die zulässige Höchstkonzentration von 167 µg/kg überschreiten. Der auf alle Studien angewendete UTL 95/95 (ähnlicher statistischer Ansatz wie für die SCPM-Methode bei Milch) liegt weitgehend über dem Grenzwert von 167 µg/kg nach 10 Stunden (mit 25 einzelnen Rückstandswerten nach 10 Stunden). Für die späteren Zeitpunkte mangelt es der Berechnung des UTL 95/95 an Teststärke, da pro Zeitpunkt nicht genügend Rückstandswerte vorliegen.

Obwohl es für Dinoprosttromethamin keine numerische MRL gibt, war der CVMP auf Grundlage der Daten aus den vorgelegten Studien zur Untersuchung von Rückständen und gemäß der CVMP-Leitlinie zu Rückständen an Injektionsstellen (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ sowie der CVMP-Leitlinie zur Bestimmung von Wartezeiten für essbare Gewebe³ der Auffassung, dass eine Wartezeit notwendig ist.

Der CVMP erkannte an, dass der Verzehr einer Injektionsstelle selten vorkommen würde, da mit Dinolytic/Lutalyse behandelte Tiere für Reproduktionszwecke vorgesehen sind und nicht routinemäßig geschlachtet werden. Während eine Notschlachtung innerhalb von 3 Stunden nach der Anwendung und ein gleichzeitig auftretender Unfall nicht als realistisch angesehen werden, ist die Schlachtung nach 12

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

bis 24 Stunden gemäß Abschnitt 2.3.7.1 von VICH GL48³· realistisch im Falle eines Unfalls während/unmittelbar nach der Anwendung (schlimmster anzunehmender Fall). Es gilt zu beachten, dass Rinder in einer Reihe von Mitgliedstaaten aus Gründen der Notschlachtung vom Tierarzt im landwirtschaftlichen Betrieb geschlachtet werden können. Außerdem werden diese Tierarzneimittel bei einer großen Anzahl von Tieren angewendet, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Injektionsstellen, die PGF_{2α}-Rückstände enthalten, verzehrt werden.

Die ADI basiert auf Uteruskontraktionen, die sehr schmerzhaft sein können und in Fällen, in denen bei der Trächtigkeit bereits die Gefahr einer Frühgeburt besteht, ein potenzielles schwerwiegendes Risiko (Fehl- und Frühgeburten) darstellen.

Angesichts der in den verschiedenen Studien zur Untersuchung von Rückständen beobachteten hohen Variabilität hinsichtlich der Absorption des Wirkstoffs in den frühen Stunden nach der Injektion, der großen Anzahl der pro Jahr behandelten Tiere und der Tatsache, dass jedes Risiko einer Exposition des Verbrauchers gegenüber Rückstandskonzentrationen über der sicheren Konzentration vermieden werden muss, ist es notwendig, eine angemessene Wartezeit festzulegen, um mögliche Risiken für den Verbraucher nach der oralen Aufnahme von Injektionsstellengewebe zu vermeiden.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einleitung

Der CVMP wurde gebeten, alle verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen für die Tierarzneimittel Dinolytic 12,5 mg und 5 mg Injektionslösungen und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika zu prüfen und angemessene Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern zu empfehlen.

Bewertung des Nutzens

Die Wirksamkeit der betroffenen Tierarzneimittel bei Rindern wurde in diesem Befassungsverfahren nicht eigens untersucht, doch wird davon ausgegangen, dass die beurteilten Tierarzneimittel bei Rindern aufgrund ihrer luteolytischen Wirkungen (vorausgesetzt, es ist ein aktiver Gelbkörper vorhanden) wirksam sind. Die empfohlene Dosis für alle Anwendungsgebiete bei Rindern ist 25 mg Dinoprost pro Tier.

Risikobeurteilung

Die Qualität, die Sicherheit bei den Zieltierarten, die Anwendersicherheit und das Umweltrisiko für die betroffenen Tierarzneimittel wurden in diesem Befassungsverfahren nicht untersucht.

Es wurde ein Risiko hinsichtlich der Länge der genehmigten Wartezeiten für Rinder (Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse) identifiziert. Für manche Tierarzneimittel ist die aktuelle Wartezeit möglicherweise nicht ausreichend, damit die Rückstände von Dinoprost in essbaren Geweben unter die ermittelte ADI fallen können, was ein Risiko für Verbraucher nach der oralen Aufnahme von Injektionsstellengewebe von mit diesen Tierarzneimitteln behandelten Rindern darstellt.

Risikomanagement oder Risikominderungsmaßnahmen

Dinoprosttromethamin war zuvor vom CVMP untersucht worden,²· und obwohl man der Auffassung war, dass keine MRL erforderlich ist, wurde eine ADI von 0,83 µg/kg Körpergewicht (entspricht 50 µg für eine Person mit einem Körpergewicht von 60 kg) ermittelt.

Um die Sicherheit der Verbraucher von Lebensmitteln und Lebensmittelprodukten, die von mit diesen Arzneimitteln behandelten Tieren stammen, zu gewährleisten, und um einen Abbau der von

Dinoprosttromethamin stammenden Rückstände auf einen Wert unter der ADI zu ermöglichen, muss eine ausreichende Zeitspanne zwischen Behandlung und Schlachtung vorgesehen werden.

Auf Grundlage einer Studie zum Abbau von Rückständen in Geweben von Rindern wurde eine Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von Rindern von 2 Tagen für alle Tierarzneimittel abgeleitet. Diese Wartezeit gilt als ausreichend, um die Verbrauchersicherheit sicherzustellen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der Gründe für die Befassung und der verfügbaren Daten vertrat der CVMP die Auffassung, dass die Wartezeit für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern wie empfohlen geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Tierarzneimittel Dinolytic 12,5 mg/ml und 5 mg/ml Injektionslösungen und zugehörige Bezeichnungen und deren Generika bleibt vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation positiv.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Abbau von Rückständen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Wartezeiten für Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse von behandelten Rindern geändert werden sollten, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.
- Der CVMP erachtet das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis für die von diesem Verfahren betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an der Produktinformation insgesamt weiterhin als positiv.

Der CVMP empfahl die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dinolytic 12,5 mg/ml und 5 mg/ml Injektionslösungen und zugehörigen Bezeichnungen und deren Generika, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

Anhang III

**Änderungen der betreffenden Abschnitte der
Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der
Etikettierung und der Packungsbeilage**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.11 Wartezeit(en)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 2 Tage.

Etikettierung

8. WARTEZEIT(EN)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 2 Tage.

Packungsbeilage

10. WARTEZEIT(EN)

Rinder:

Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 2 Tage.