

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, τις περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Αυστρία	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Αυστρία	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Βέλγιο	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Βέλγιο	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Βέλγιο	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Βουλγαρία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κροατία	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κροατία	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κροατία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κύπρος	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Τσεχική Δημοκρατία	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Τσεχική Δημοκρατία	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Τσεχική Δημοκρατία	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Δανία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Δανία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Εσθονία	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Εσθονία	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Εσθονία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Φινλανδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Φινλανδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Φινλανδία	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Φινλανδία	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γαλλία	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γαλλία	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γαλλία	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γερμανία	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γερμανία	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Γερμανία	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ελλάδα	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ελλάδα	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ελλάδα	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ουγγαρία	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ουγγαρία	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ουγγαρία	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ισλανδία	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιρλανδία	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιρλανδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιρλανδία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιταλία	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιταλία	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιταλία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ιταλία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λετονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λετονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λετονία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λετονία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λιθουανία	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λιθουανία	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λιθουανία	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λουξεμβούργο	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λουξεμβούργο	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Λουξεμβούργο	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Νορβηγία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Νορβηγία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πολωνία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πολωνία	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πολωνία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πολωνία	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πορτογαλία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Πορτογαλία	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ρουμανία	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ρουμανία	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ρουμανία	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σλοβακία	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβακία	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σλοβακία	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σλοβενία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σλοβενία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σλοβενία	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ισπανία	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ισπανία	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ισπανία	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σουηδία	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σουηδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Σουηδία	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σουηδία	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κάτω Χώρες	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κάτω Χώρες	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κάτω Χώρες	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Κάτω Χώρες	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστ η διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικ ότητα	Φαρμακοτεχνικ ή μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Δινοπρόστη	12.5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς
Ηνωμένο Βασίλειο	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Δινοπρόστη	5 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Ενδομυϊκώς

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των Dinolytic 12,5 mg/ml και 5 mg/ml ενέσιμων διαλυμάτων και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους, καθώς και των γενόσημων προϊόντων τους (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα Dinolytic και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες τους, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα τους είναι ενέσιμα διαλύματα που περιέχουν 12,5 mg και 5 mg δινοπρόστης (σε μορφή δινοπρόστης τρομεθαμίνης) ανά ml. Η δινοπρόστη τρομεθαμίνη είναι συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης F_{2α} (PGF_{2α}), που χρησιμοποιείται στα βοοειδή για τη λουτεολυτική ή/και την οξυτοκική δράση της. Αυτή η ουσία είναι δραστική μόνο στην περίπτωση ενεργού ωχρού σωματίου.

Για τα βοοειδή, η συνιστώμενη δόση για όλες τις ενδείξεις είναι 25 mg δινοπρόστης ανά ζώο (ισοδυναμεί με 2 ml των προϊόντων 12,5 mg/ml και 5 ml των προϊόντων 5 mg/ml).

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα για βοοειδή, υποβλήθηκε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK, ήτοι αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σε γενόσημο προϊόν, με κράτος μέλος αναφοράς τις Κάτω Χώρες (NL/V/0256/001/DC). Το προϊόν αναφοράς είναι το Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, το οποίο διατίθεται στην αγορά από την Zoetis και έχει εγκριθεί σύμφωνα με τις εθνικές διαδικασίες σε πολλά κράτη μέλη από το 2015, ως επέκταση της άδειας κυκλοφορίας των αρχικών ολοκληρωμένων φακέλων για τα προϊόντα Dinolytic που έχουν καταχωριστεί με περιεκτικότητα 5 mg/ml από το 1986.

Κατά την προαναφερθείσα αποκεντρωμένη διαδικασία, παρότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του ενέσιμου διαλύματος Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml για βοοειδή και του προϊόντος αναφοράς έγινε αποδεκτή, η Γαλλία και άλλα κράτη μέλη διαφώνησαν για τον χρόνο αναμονής των μηδέν ημερών για τα βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί). Για τη δραστική ουσία δινοπρόστη τρομεθαμίνη έχει καθοριστεί καθεστώς «δεν απαιτείται ανώτατο όριο καταλοίπων (ΑΟΚ)», ωστόσο η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση έχει προηγουμένως καθορίσει μια αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) των 0,83 μg δινοπρόστης ανά kg σωματικού βάρους (bw) (ισοδυναμεί με 50 μg ανά άτομο 60 kg)¹. Λαμβάνοντας υπόψη την κατανάλωση 0,3 kg μυός (σημείο έγχυσης), αυτό αντιστοιχεί στο ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 μg/kg μυός. Σε μια μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων που πραγματοποιήθηκε 24 ώρες μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν επίπεδα καταλοίπων που υπερβαίνουν το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο. Η Γαλλία έκρινε ότι οι συνολικές διαθέσιμες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι ο χρόνος αναμονής των μηδέν ημερών ενδέχεται να μην είναι επαρκής προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφάλεια των καταναλωτών.

Επιπλέον, επισημάνθηκε ότι για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ίδιας περιεκτικότητας (12,5 mg/ml και 5 mg/ml) και τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) Zoetis, τα κράτη μέλη στην ΕΕ έχουν καθορίσει διαφορετικούς χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς βοοειδών, ήτοι μεταξύ μηδέν και τριών ημερών.

Η Γαλλία θεώρησε ότι για την προστασία της ασφάλειας των καταναλωτών στην Ένωση θα πρέπει να επανεξεταστεί η επάρκεια των χρόνων αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς βοοειδών και παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP).

Ως εκ τούτου, στις 3 Σεπτεμβρίου 2019, δυνάμει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/EK, η Γαλλία κίνησε διαδικασία για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα Dinolytic και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους, καθώς και τα γενόσημα προϊόντα τους, τα οποία περιέχουν 12,5 mg και 5 mg

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

δινोπρόστης ανά ml υπό μορφή ενέσιμων διαλυμάτων για ενδομυϊκή χρήση σε βοοειδή. Η CVMP κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την απομάκρυνση των καταλοίπων και να συστήσει χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έχουν λάβει θεραπεία.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Δεδομένα που παρείχαν οι ΚΑΚ

Παρασχέθηκε η σύνθεση των προϊόντων που χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες μελέτες τις οποίες διεξήγαγε η Zoetis, καθώς και η σύνθεση των προϊόντων που έχουν καταχωριστεί από την Ceva Santé Animale. Καθώς τα σκευάσματα παρουσίαζαν μεγάλη ομοιότητα, η CVMP έκρινε ότι θα μπορούσε να εφαρμοστεί ένας κοινός χρόνος αναμονής για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία παραπομπής.

Στη διάθεση της Επιτροπής τέθηκαν επτά μελέτες καταλοίπων σε βοοειδή. Δύο μελέτες διεξήχθησαν με ένα διάλυμα ραδιοσημασμένης δινोπρόστης (PGF_{2α}). Πέντε μελέτες διεξήχθησαν με το Lutalyse 5 mg/ml, το οποίο είναι το ίδιο προϊόν με το Dinolytic 5 mg/ml, δύο εκ των οποίων ήταν σε συμμόρφωση με την Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική (ΟΕΠ).

Πέντε μελέτες διεξήχθησαν πριν από το 1982 και δύο μελέτες σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ διεξήχθησαν το 2007 και το 2009 (και οι δύο δημοσιεύθηκαν το 2009).

Χορηγήθηκε δινοπρόστη τρομεθαμίνη ενδομυϊκώς σε δόση 25 mg ανά ζώο (η συνιστώμενη δόση) εκτός από τις 2 μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν με τη ραδιοσημασμένη δινοπρόστη τρομεθαμίνη οι οποίες θεωρήθηκαν μόνο πληροφοριακές.

Τα κατάλοιπα δινοπρόστης τρομεθαμίνης μετρήθηκαν μέσω ραδιενέργειας (2 μελέτες, 1976 και 1977), μέσω ραδιοανοσοβιολογικής δοκιμασίας (RIA) (3 μελέτες, 1978, 1979 και 1982), μέσω ενζυμικής δοκιμής ανοσοπροσρόφησης (ELISA) (1 μελέτη, διεξήχθη το 2007 και δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο 2009) και μέσω υγροχρωματογραφίας-φασματομετρίας μαζών (LC-MS) (1 μελέτη, Απρίλιος 2009).

Επίσης, υποβλήθηκαν μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας *in vivo* σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ με το Lutalyse 5 mg/mL και το Lutalyse 12,5 mg/ml, και μία μελέτη ανοχής σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ με το Lutalyse 12,5 mg/ml. Και στις δύο μελέτες, χορηγήθηκε δόση 25 mg δινοπρόστης μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Κατάσταση ανώτατου ορίου καταλοίπων (ΑΟΚ)

Καθώς η δραστική ουσία δινοπρόστη τρομεθαμίνη διέπεται από καθεστώς σύμφωνα με το οποίο «δεν απαιτείται ανώτατο όριο καταλοίπων (ΑΟΚ)», η τιμή ADI χρησιμοποιείται ως τιμή αναφοράς. Καθορίστηκε από τη CVMP τιμή ADI 0,83 μg ανά kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 50 μg για άτομο 60 kg)¹.

Σύμφωνα με τη Συνοπτική Έκθεση ΑΟΚ της CVMP¹, η δινοπρόστη τρομεθαμίνη έχει εξαιρετικά σύντομο χρόνο ημιζωής μόλις λίγων λεπτών, αποβάλλεται σχεδόν πλήρως μέσω μίας ή δύο οδών από το ήπαρ ή/και τους πνεύμονες και δεν έχει ανιχνευτεί συγκέντρωση δινοπρόστης ή καταλοίπων της στο αίμα έπειτα από επαναλαμβανόμενη ημερήσια ένεση σε βοοειδή. Ως εκ τούτου, στην αξιολόγηση του χρόνου αναμονής λήφθηκε υπόψη μόνο ο ιστός από το σημείο έγχυσης.

Για τον καθορισμό των χρόνων αναμονής, καθορίστηκε το όριο των 167 μg/kg για τον ιστό από το σημείο έγχυσης με βάση την ADI των 50 μg ανά άτομο ανά ημέρα και για πρόσληψη ιστών από το σημείο έγχυσης ποσότητας 300 g (50 μg/0,3 kg = 167 μg/kg).

Δεδομένα επί της απομάκρυνσης των καταλοίπων σε κρέας και εδώδιμους ιστούς βοοειδών

Ο ΚΑΚ Zoetis υπέβαλε δύο μελέτες καταλοίπων χωρίς συμμόρφωση με την ΟΕΠ οι οποίες διεξήχθησαν με διάλυμα $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ το 1976 και το 1977, αντιστοίχως. Και στις δύο μελέτες, το προϊόν χορηγήθηκε δύο φορές μέσω της ενδομυϊκής οδού σε μία αγελάδα σε δόσεις ελαφρώς χαμηλότερες από τη συνιστώμενη δόση (25 mg ανά ζώο), με μεσοδιάστημα 11 ημερών.

Η CVMP έκρινε αυτές τις δύο παλαιότερες μελέτες καταλοίπων ως μόνο πληροφοριακές, καθώς δεν διεξήχθησαν σύμφωνα με τα τρέχοντα πρότυπα και τα πορίσματα που δημοσιεύθηκαν ήταν ανεπαρκή.

Η Zoetis επίσης προσκόμισε μια μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων, η οποία διεξήχθη το 1982 με το προϊόν «Pronalgon F ενέσιμο διάλυμα για ζώα», που αντιστοιχεί σε Lutalyse 5 mg/ml σύμφωνα με τον ΚΑΚ.

Δώδεκα ζώα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μονή ενδομυϊκή ένεση με δόση 25 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ και θανατώθηκαν στις 12, 24, 48, 72 ώρες μετά τη θεραπεία. Οι μύες, το ήπαρ, οι νεφροί, ο λιπώδης ιστός, το λεπτό έντερο, η καρδιά και το σημείο έγχυσης αναλύθηκαν με τη χρήση μεθόδου ραδιοανοσοβιολογικής δοκιμασίας (RIA). Μεταξύ των εδωδιμων ιστών, τα κατάλοιπα $\text{PGF}_{2\alpha}$ ήταν υψηλότερα στο σημείο έγχυσης στις 12 ώρες μετά τη θεραπεία και υπερέβαιναν το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 $\mu\text{g/kg}$. Έπειτα από 24 ώρες, σε όλα τα ζώα, τα κατάλοιπα $\text{PGF}_{2\alpha}$ στο σημείο έγχυσης ήταν κάτω από το εν λόγω όριο των 167 $\mu\text{g/kg}$.

Η CVMP έκρινε ότι δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί αξιόπιστος χρόνος αναμονής από την εν λόγω μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων. Η μελέτη παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα (η κατάσταση της ΟΕΠ δεν καθορίζεται, ο αριθμός των ζώων ανά χρονικό σημείο σφαγής και οι δειγματοληπτικές μέθοδοι στα σημεία έγχυσης δεν ακολουθούν τις συστάσεις της κατευθυντήριας γραμμής GL48 της VICH², η διάρκεια της αποθήκευσης πριν από την ανάλυση και η σταθερότητα της $\text{PGF}_{2\alpha}$ σε κατεψυγμένα δείγματα ιστού είναι άγνωστες). Ωστόσο, η εν λόγω μελέτη εξακολουθεί είναι υποστηρικτική για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής, καθώς καταδεικνύει την γενικώς ταχεία απομάκρυνση των καταλοίπων και επίσης τη σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ζώων όσον αφορά στην κινητική απομάκρυνσης σε βοοειδή.

Η Zoetis υπέβαλε δύο μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε συμμόρφωση προς την ΟΕΠ.

Η μία από τις μελέτες διεξήχθη το 2009 με ένθεμα ελεγχόμενης κολπικής απελευθέρωσης φαρμάκου (CIDR) (1,94 g προγεστερόνη/συσκευή), και Lutalyse 5 mg/ml. Το προϊόν χορηγήθηκε με μονή ενδομυϊκή ένεση σε 25 αγελάδες με δόση 25 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$. Μεταξύ αυτών των 25 ζώων, τα 13 ζώα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένθεμα CIDR 7 ημέρες πριν από τη χορήγηση της δινοπρόστης.

Τα ζώα θανατώθηκαν περίπου 10 ώρες μετά την αφαίρεση του ενθέματος CIDR και τη χορήγηση της δινοπρόστης. Τα σημεία έγχυσης αναλύθηκαν με τη χρήση μεθόδου LC-MS.

Περίπου 10 ώρες μετά την ένεση $\text{PGF}_{2\alpha}$, τα κατάλοιπα στα σημεία έγχυσης είχαν υψηλές διακυμάνσεις, με εύρος 2,29–497 $\mu\text{g/kg}$ (ομάδα CIDR + Lutalyse) και 2,04–2620 $\mu\text{g/kg}$ (ομάδα Lutalyse). Συμπερασματικά, 10 ώρες μετά τη χορήγηση, τα κατάλοιπα $\text{PGF}_{2\alpha}$ στο σημείο έγχυσης υπερέβαιναν το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 $\mu\text{g/kg}$ σε 6 ζώα από τα 25.

Η CVMP έκρινε την εν λόγω μελέτη καταλοίπων ως μόνο πληροφοριακή, καθώς παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα. Η δειγματοληψία στο σημείο έγχυσης δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της κατευθυντήριας οδηγίας GL48 της VICH². Παρότι τα βάρη των δειγμάτων του πυρήνα του σημείου έγχυσης ήταν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, δεν συλλέχθηκε ο περιβάλλων ιστός βάρους ± 300 g. Συνεπώς, δεν είναι δυνατό να διασφαλιστεί ότι τα δείγματα που συλλέχθηκαν αντιπροσωπεύουν δείγματα ιστού από την περιοχή στην οποία εμφανίζονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις

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](#)

καταλοίπων. Η διάρκεια αποθήκευσης των δειγμάτων ιστών πριν από την ανάλυση και η σταθερότητα της PGF_{2α} σε κατεψυγμένα δείγματα ιστού είναι άγνωστες. Επιπλέον, στο μοναδικό χρονικό σημείο σφαγής (10 ώρες), ορισμένα κατάλοιπα είναι υψηλότερα από το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 µg/kg και συνεπώς δεν είναι δυνατό να προκύψει αξιόπιστος χρόνος αναμονής από την εν λόγω μελέτη. Ωστόσο, η μελέτη περιγράφει τη σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ζώων όσον αφορά την απομάκρυνση καταλοίπων στο σημείο έγχυσης.

Μια άλλη μελέτη απομάκρυνσης καταλοίπων σε συμμόρφωση προς την ΟΕΠ διεξήχθη με το Lutalyse 5 mg/ml το 2007 και δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο 2009. Δώδεκα αγελάδες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες με 4 ζώα σε κάθε ομάδα και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δύο ενδομυϊκές ενέσεις με δόση 25 mg PGF_{2α}, με διαφορά 12 ωρών. Τα ζώα έλαβαν τη διπλή από τη συνιστώμενη δόση η οποία δεν αναμένεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα καταλοίπων στο σημείο έγχυσης που είναι και ο στόχος της εν λόγω μελέτης. Τα ζώα στις ομάδες T01, T02 και T03 θανατώθηκαν στις 24 ώρες, 48 ώρες και 72 ώρες, αντιστοίχως, μετά την πρώτη ένεση και συλλέχθηκαν για δοκιμή και τα δύο σημεία έγχυσης. Συνεπώς, λήφθηκαν δεδομένα στις 12 ώρες και στις 24 ώρες μετά τη θεραπεία για την T01, στις 36 ώρες και στις 48 ώρες μετά τη θεραπεία για την T02 και στις 60 ώρες και στις 72 ώρες μετά τη θεραπεία για την T03. Χρησιμοποιήθηκε η επικυρωμένη μέθοδος ELISA για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της PGF_{2α} στο σημείο έγχυσης και στον άμεσα περιβάλλοντα ιστό. Τα βάρη των δειγμάτων από τα σημεία έγχυσης είναι σύμφωνα με τις συστάσεις της κατευθυντήριας οδηγίας GL48 της VICH². Δεν ικανοποιούσαν όλες οι μεμονωμένες σειρές δοκιμών τα πλήρη κριτήρια εγκυρότητας που καθορίζονται στο πρωτόκολλο όσον αφορά την ακρίβεια και την ορθότητα. Ωστόσο, λήφθηκαν επαρκή δεδομένα από τις αποδεκτές σειρές, ώστε να καθοριστεί το προφίλ απομάκρυνσης της PGF_{2α} στο σημείο έγχυσης.

Με βάση τα έγκυρα αποτελέσματα, τα κατάλοιπα της PGF_{2α} ήταν υψηλότερα από το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 µg/kg μετά από 12 ώρες σε 2 από 4 περιπτώσεις στα σημεία έγχυσης (245 και 647 µg/kg). Μετά από 24 ώρες, τα κατάλοιπα της PGF_{2α} (8,01, 9,36, 12,6 και 17,5 µg/kg) και στα τέσσερα ζώα ήταν κατώτερα του εν λόγω ορίου. Μετά από 36 και 48 ώρες, μόνο μία τιμή καταλοίπων PGF_{2α} ανά ομάδα ήταν έγκυρη από τα 4 δείγματα και ήταν κατώτερη των 167 µg/kg. Τα υπόλοιπα μη έγκυρα αποτελέσματα ήταν επίσης κατώτερα των 167 µg/kg. Μετά από 60 ώρες, τα 4 μη έγκυρα αποτελέσματα (μέγ.: 13,9 µg/kg) ήταν κατώτερα των 167 µg/kg. Συμπερασματικά, η πρώτη χρονική στιγμή κατά την οποία τα κατάλοιπα της PGF_{2α} ήταν κατώτερα του ανώτατου επιτρεπόμενου ορίου των 167 µg/kg στο σημείο έγχυσης ήταν στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Η CVMP έκρινε ότι η εν λόγω μελέτη είναι καθοριστική για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής. Ωστόσο, ορισμένα μειονεκτήματα (σταθερότητα της δραστικής ουσίας σε κατεψυγμένα δείγματα, έλλειψη ανάλυσης στα περισσότερα δείγματα ζώων σε χρονικά σημεία που έπονται των δειγμάτων των 24 ωρών) οδήγησαν στην ανάγκη να ληφθούν επίσης υπόψη οι υπόλοιπες διαθέσιμες μελέτες, οι οποίες υποδεικνύουν την υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ζώων και την πιθανότητα ορισμένα μεμονωμένα δείγματα να περιέχουν κατάλοιπα που υπερβαίνουν όριο των 167 µg/kg.

Η στατιστική μέθοδος δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί, καθώς στα χρονικά σημεία των 36 και 48 ωρών δεν υπήρχαν επαρκείς έγκυρες συγκεντρώσεις καταλοίπων. Η Επιτροπή έκρινε ότι ο χρόνος αναμονής των 48 ωρών θα μπορούσε να προκύψει από την εν λόγω μελέτη καταλοίπων σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ, ήτοι 24 ώρες συν μια απόκλιση ασφαλείας του 30% (με βάση την ημιποσοτική αναλυτική μέθοδο, με την απουσία έγκυρων αποτελεσμάτων στα τελευταία χρονικά σημεία και την υψηλή μεταβλητότητα σε μεμονωμένα ζώα στο χρονικό σημείο των 12 ωρών) σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP για τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για εδωδιμους ιστούς (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

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

Η CVMP έλαβε επίσης υπόψη δύο ακόμη μελέτες οι οποίες είχαν συμπεριληφθεί στην αξιολόγηση του ΑΟΚ.

Η μία μελέτη διεξήχθη το 1978 με το προϊόν Lutalyse 5 mg/ml με δώδεκα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (4 ζώα/ομάδα θεραπείας) και μία ομάδα ελέγχου που περιλάμβανε 6 ζώα. Οι δώδεκα αγελάδες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση με δόση 25 mg δινοπρόστης.

Τα ζώα θανατώθηκαν στις 24, 48 και 72 ώρες μετά τη θεραπεία και αναλύθηκαν τα σημεία της ένεσης (100 g) με τη χρήση RIA. Στις 24 ώρες μετά την ένεση PGF_{2α} τα κατάλοιπα στα σημεία της ένεσης βρίσκονταν εντός του εύρους των 6,1–198,1 μg/kg (ομάδα Lutalyse) και των 1,2–2,9 μg/kg (ομάδα ελέγχου), υποδεικνύοντας σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ζώων. Τα κατάλοιπα στα σημεία έγχυσης επανέρχονται στα επίπεδα αναφοράς στις 48 ώρες μετά την ένεση.

Σε ένα ζώο, τα επίπεδα καταλοίπων στο σημείο έγχυσης στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση ήταν 198,1 μg/kg και συνεπώς η κατανάλωση ενός σημείου έγχυσης προερχόμενου από το εν λόγω ζώο θα υπερέβαινε το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 μg/kg. Στις 48 ώρες μετά τη χορήγηση, τα κατάλοιπα και στα 4 ζώα ήταν κατώτερα των 167 μg/kg. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς³, η στατιστική μέθοδος θα μπορούσε να οδηγήσει σε χρόνο αναμονής 38,25 ωρών, με στρογγυλοποίηση στις 48 ώρες. Ωστόσο, δεν ικανοποιείται η ομοιογένεια της διακύμανσης, η οποία αναμένεται για τα κατάλοιπα της ένεσης σε χρονικό σημείο τόσο κοντά στη χορήγηση.

Η CVMP έκρινε ότι η εν λόγω μελέτη καταλοίπων είναι υποστηρικτική αλλά όχι καθοριστική, καθώς παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα (τα κατάλοιπα της PGF_{2α} μετρήθηκαν μόνο στο σημείο έγχυσης, η δειγματοληψία του σημείου έγχυσης δεν ήταν σύμφωνη με τις συστάσεις της κατευθυντήριας οδηγίας GL48 της VICH² και η σταθερότητα της PGF_{2α} σε κατεψυγμένα δείγματα ιστού πριν από την ανάλυση είναι άγνωστη). Εντούτοις, τα αποτελέσματα από την εν λόγω μελέτη που υποστηρίζουν χρόνο αναμονής τουλάχιστον 48 ωρών θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

Η δεύτερη μελέτη καταλοίπων που αντλήθηκε από την τεκμηρίωση ΑΟΚ διεξήχθη το 1979 με το Lutalyse 5 mg/ml. Έξι αγελάδες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μία ενδομυϊκή ένεση με δόση 25 mg δινοπρόστης. Τα ζώα θανατώθηκαν 24, 48 και 72 ώρες μετά τη θεραπεία και αναλύθηκαν τα σημεία έγχυσης και οι μύες εκτός του σημείου έγχυσης με τη χρήση RIA. Στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Lutalyse 5 mg/ml, το επίπεδο καταλοίπων στο σημείο έγχυσης ήταν κατώτερο από το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 μg/kg.

Η CVMP έκρινε ότι η εν λόγω προηγούμενη μελέτη καταλοίπων είναι μόνο πληροφοριακή, καθώς παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, όπως ο αριθμός των ζώων, η δειγματοληψία στο σημείο έγχυσης και η σταθερότητα των καταλοίπων.

Καθορισμός του χρόνου αναμονής

Συνολικά, οι μελέτες υποδηλώνουν ότι τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης υπερβαίνουν το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 μg/kg στα χρονικά σημεία πριν από τις 24 ώρες μετά τη θεραπεία. Ορισμένες μελέτες αποκαλύπτουν τη σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ζώων (1982, Απρίλιος 2009) στην απορρόφηση, την κατανομή και την απομάκρυνση της δραστικής ουσίας έως και 48 ώρες μετά την ένεση. Στις 24 ώρες, τα κατάλοιπα βρίσκονταν κάτω από το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 μg/kg σε όλες τις μελέτες, εκτός από μία μελέτη που διεξήχθη το 1978 όπου ένα δείγμα παρουσίασε συγκέντρωση 198,1 μg/kg, ήτοι υψηλότερη από το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο στις 24 ώρες μετά την ένεση. Από τα δείγματα που αναλύθηκαν 48 ώρες μετά τη θεραπεία, τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης ήταν σε κάθε περίπτωση κατώτερα από το εν λόγω όριο.

Με βάση την καθοριστική μελέτη (που διεξήχθη το 2007 και δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο 2009) και τις υπόλοιπες μελέτες που προσκόμισε ο ΚΑΚ Zoetis, καθώς κι εκείνες που αντλήθηκαν από την τεκμηρίωση του ΑΟΚ, θα μπορούσε να καθοριστεί χρόνος αναμονής των 48 ωρών. Αυτή η εισήγηση λαμβάνει υπόψη τα εξής δεδομένα:

- στη μελέτη σε συμμόρφωση με την ΟΕΠ του Ιανουαρίου 2009 που διεξήχθη από την Zoetis, δεν παρατηρήθηκαν κατάλοιπα ανώτερα του ορίου των 167 µg/kg όπως προέκυψε από την ADI από τις 24 ώρες μετά την ένεση·
- είναι απαραίτητη μια απόκλιση ασφαλείας της τάξης του 30% εξαιτίας της σημαντικής μεταβλητότητας μεταξύ των ζώων (μελέτες 1982 και Απρίλιος 2009)·
- σε μία μελέτη από την τεκμηρίωση του ΑΟΚ (1978), σε ένα ζώο βρέθηκαν κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης υψηλότερα από το όριο των 167 µg/kg όπως προέκυψε από την ADI (στα 198,1 µg/kg) στις 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς³, η εναλλακτική μέθοδος θα μπορούσε να οδηγήσει σε χρόνο αναμονής 48 ωρών συν μια απόκλιση ασφαλείας, που έχει ως αποτέλεσμα χρόνο αναμονής 3 ημερών. Εντούτοις, η CVMP έκρινε ότι μια τέτοια απόκλιση ασφαλείας δεν είναι απαραίτητο να προστεθεί στον χρόνο αναμονής των 48 ωρών, καθώς στις 24 ώρες μόνο μία τιμή ήταν οριακά ανώτερη από το όριο των 167 µg/kg και ο χρόνος ημιζωής της απορρόφησης από το σημείο έγχυσης είναι περίπου 2 ώρες.

Επιπλέον, τόσο η στατιστική μέθοδος από την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς³, με ορισμένα όρια, όσο η στατιστική προσέγγιση που προκύπτει από τη «μέθοδο ασφαλούς συγκέντρωσης ανά άρμεγμα (SCPM)» και με βάση το ανώτατο όριο ανοχής (UTL) στα 95/95, υποστηρίζουν τον χρόνο αναμονής των 48 ωρών όταν εφαρμόζονται για τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης·

- οι διαθέσιμες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης στις 48 ώρες είναι πολύ κατώτερα από το όριο των 167 µg/kg ενώ στις 10 και 12 ώρες, τα κατάλοιπα έχουν υψηλή μεταβλητότητα και υπερβαίνουν το ανώτατο επιτρεπόμενο όριο των 167 µg/kg. Η UTL 95/95 (παρόμοια στατιστική προσέγγιση όπως η μέθοδος SCPM στο γάλα) που εφαρμόστηκε σε όλες τις μελέτες βρίσκεται κατά πολύ υψηλότερα από το όριο των 167 µg/kg στις 10 ώρες (με 25 μεμονωμένες τιμές καταλοίπων στις 10 ώρες). Για μεταγενέστερα χρονικά σημεία, ο υπολογισμός της UTL 95/95 μπορεί να εφαρμοστεί ικανοποιητικά, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς τιμές καταλοίπων ανά χρονικό σημείο.

Παρότι η δινοπρόστη τρομεθαμίνη δεν έχει αριθμητική τιμή ΑΟΚ, η CVMP έκρινε ότι ο χρόνος αναμονής είναι απαραίτητος, με βάση τα δεδομένα από τις μελέτες καταλοίπων που παρασχέθηκαν και σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τα κατάλοιπα στο σημείο έγχυσης (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ και την κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς³.

Η CVMP αναγνώρισε ότι η κατανάλωση του σημείου έγχυσης θα αποτελούσε σπάνιο γεγονός καθώς τα ζώα που λαμβάνουν θεραπεία με το Dinolytic/Lutalyse προορίζονται για σκοπούς αναπαραγωγής και συνήθως δεν προορίζονται για σφαγή. Καθώς η επείγουσα σφαγή εντός 3 ωρών μετά τη χορήγηση και ένα συνυπάρχον ατύχημα δεν θεωρείται ρεαλιστική περίπτωση, η πιθανότητα σφαγής στις 12 έως 24 ώρες, σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία GL48 της VICH² παράγραφος 2.3.7.1, είναι ρεαλιστική στην περίπτωση ατυχήματος κατά τη διάρκεια/αμέσως μετά τη χορήγηση (η δυσμενέστερη περίπτωση). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι σε αρκετά κράτη μέλη, τα βοοειδή είναι δυνατό να σφαγιαστούν από κτηνίατρο στη φάρμα σε περιπτώσεις επείγουσας σφαγής. Επιπλέον, τα εν λόγω κτηνιατρικά

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

φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται σε μεγάλο αριθμό ζώων, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες κατανάλωσης σημείων έγχυσης που περιέχουν κατάλοιπα PGF_{2α}.

Η ADI βασίζεται στις συσπάσεις της μήτρας, οι οποίες μπορεί να είναι πολύ επώδυνες και αποτελούν δυνητικά σοβαρό κίνδυνο (αποβολή ή πρόωρο τοκετό) καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις περιπτώσεις εγκυμοσύνης που υπάρχει ήδη κίνδυνος για πρόωρο τοκετό.

Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στην απορρόφηση της δραστικής ουσίας στις διάφορες μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων κατά τις πρώτες ώρες μετά την ένεση, τον μεγάλο αριθμό των ζώων που λαμβάνουν θεραπεία ετησίως και δεδομένου ότι θα πρέπει να προληφθεί τυχόν κίνδυνος έκθεσης των καταναλωτών σε επίπεδα καταλοίπων υψηλότερα από τη συγκέντρωση ασφαλείας, προκύπτει η ανάγκη να οριστεί κατάλληλος χρόνος αναμονής, προκειμένου να αποτραπούν οι πιθανοί κίνδυνοι για τους καταναλωτές που αφορούν την από του στόματος λήψη ιστού από το σημείο της ένεσης.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η CVMP κλήθηκε να επανεξετάσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη απομάκρυνση των καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων Dinolytic 12,5 mg και 5 mg ενέσιμων διαλυμάτων και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους, καθώς και των γενόσημων προϊόντων τους, και να συστήσει κατάλληλους χρόνους αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έλαβαν θεραπεία.

Αξιολόγηση οφέλους

Αν και στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δεν αξιολογήθηκε ειδικά η αποτελεσματικότητα των υπό εξέταση προϊόντων σε βοοειδή, τα υπό αξιολόγηση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται αποτελεσματικά στα βοοειδή όσον αφορά στη λουτεολυτική δράση τους, δεδομένης της παρουσίας ενεργού ωχρού σωματίου. Η συνιστώμενη δόση για όλες τις ενδείξεις σε βοοειδή είναι 25 mg δινοπρόστης ανά ζώο.

Αξιολόγηση κινδύνου

Στην παρούσα διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ειδών ζώων, η ασφάλεια των χρηστών και ο περιβαλλοντικός κίνδυνος που ενέχουν τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Προσδιορίστηκε ο κίνδυνος που συνδέεται με τη διάρκεια των εγκεκριμένων χρόνων αναμονής για τα βοοειδή (κρέας και εδώδιμοι ιστοί). Για ορισμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο τρέχων χρόνος αναμονής ενδέχεται να είναι ανεπαρκής προκειμένου να επιτρέψει στα κατάλοιπα δινοπρόστης να μειωθούν κάτω από την καθορισμένη ADI σε εδώδιμους ιστούς, γεγονός που συνεπάγεται κίνδυνο για τους καταναλωτές μετά τη λήψη από του στόματος ιστού από το σημείο έγχυσης από βοοειδή που έχουν λάβει θεραπεία με τα εν λόγω προϊόντα.

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Η δινοπρόστη τρομεθαμίνη έχει αξιολογηθεί στο παρελθόν από την CVMP¹ και παρότι θεωρήθηκε ότι δεν απαιτείται ΑΟΚ, καθορίστηκε μία τιμή ADI στα 0,83 μg/kg σωματικού βάρους (αντιστοιχεί σε 50 μg για άτομο 60 kg).

Για τη διασφάλιση της ασφάλειας των καταναλωτών τροφίμων και προϊόντων διατροφής που προέρχονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει θεραπεία με τα εν λόγω προϊόντα, και προκειμένου να

μειωθούν τα κατάλοιπα που προέρχονται από τη δινοπρόστη τρομεθαμίνη σε επίπεδα χαμηλότερα από την ADI, θα πρέπει να μεσολαβεί επαρκής χρόνος μεταξύ της θεραπείας και της σφαγής.

Με βάση μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων σε ιστούς βοοειδών, έχει προκύψει χρόνος αναμονής 2 ημερών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς βοοειδών για όλα τα προϊόντα. Ο συγκεκριμένος χρόνος αναμονής θεωρείται επαρκής για να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους της διαδικασίας παραπομπής και τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο χρόνος αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έχουν λάβει θεραπεία θα πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με τη σύσταση, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων Dinolytic 12,5 mg/ml και 5 mg/ml ενέσιμων διαλυμάτων και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους, καθώς και των γενόσημων προϊόντων τους παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι

- βάσει των διαθέσιμων δεδομένων απομάκρυνσης των καταλοίπων, η CVMP έκρινε ότι οι χρόνοι αναμονής για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς που προέρχονται από βοοειδή που έχουν λάβει θεραπεία θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών·
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος·

η CVMP συνιστά την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για τα Dinolytic 12,5 mg/ml και 5 mg/ml ενέσιμα διαλύματα και των λοιπών εμπορικών ονομασιών τους, καθώς και των γενόσημων προϊόντων τους, όπως αναφέρεται στο παράρτημα I για τα οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες.

Επισήμανση

8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Βοοειδή:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες.