

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Alankomaat	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Alankomaat	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Alankomaat	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Alankomaat	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Belgia	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Belgia	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Belgia	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 265, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 265, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Espanja	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Espanja	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Espanja	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Espanja	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Irlanti	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Irlanti	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Irlanti	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Irlanti	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Islanti	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Italia	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Italia	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Itävalta	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Itävalta	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Itävalta	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kreikka	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kreikka	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kroatia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kroatia	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kroatia	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Kypros	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Latvia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Latvia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosti	5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Latvia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Latvia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosti	5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Liettua	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Liettua	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprosti	5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Liettua	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injekcioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Liettua	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Norja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Norja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Portugali	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Portugali	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Puola	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Puola	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Puola	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Puola	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ranska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ranska	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ranska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Romania	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Romania	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ruotsi	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ruotsi	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ruotsi	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Ruotsi	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Saksa	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Saksa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Saksa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Saksa	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovakia	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovenia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovenia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Slovenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Suomi	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Suomi	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Suomi	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Suomi	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Tanska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Tanska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Tšekki	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tšekki	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Tšekki	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Unkari	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Unkari	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Unkari	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Viro	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltijat	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Viro	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Viro	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosti	12.5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen
Yhdistynyt kuningaskunta	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprosti	5 mg/ml	Injektioneste, liuos	Nauta	Lihakseen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Dinolytic 12,5 mg/ml ja 5 mg/ml (injektioneste, liuos) sekä sen muita kauppanimiä ja geneerisiä valmisteita (ks. liite I)

1. Johdanto

Eläinlääkevalmisteet Dinolytic sekä sen muut kauppanimet ja geneeriset valmisteet ovat injektionesteitä, jotka sisältävät 12,5 tai 5 mg dinoprostia (dinoprosttrometamiinia) millilitrassa. Dinoprosttrometamiini on prostaglandiini F_{2α}:n (PGF_{2α}) synteettinen analogi, jota käytetään naudoilla sen luteolyttisten ja/tai oksitosiinin erittymistä edistävien vaikutusten vuoksi. Tämä aine tehoaa vain, jos keltarauhanen on aktiivinen.

Naudoille suositeltu annos kaikissa käyttöaiheissa on 25 mg dinoprostia eläintä kohti (määrä vastaa kahta millilitraa valmisteita, joiden vahvuus on 12,5 mg/ml, ja viittä millilitraa valmisteita, joiden vahvuus on 5 mg/ml).

Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Kyseessä oli hajautetun menettelyn alainen geneeristä valmistetta koskeva myyntilupahakemus naudoille tarkoitetulle eläinlääkevalmisteelle Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injektioneste, liuos. Viitejäsenvaltiona oli Alankomaat (NL/V/0256/001/DC). Viitevalmiste on Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen. Sitä markkinoi Zoetis, ja valmistetta on hyväksytty kansallisen menettelyn perusteella eri jäsenvaltioissa vuodesta 2015 alkaen, jolloin vuonna 1986 rekisteröityjen Dinolytic-valmisteiden alkuperäisiin täydellisiin hakemusaineistoihin lisättiin vahvuus 5 mg/ml.

Vaikka naudoille tarkoitetun Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml -valmisteen (injektioneste, liuos) ja viitevalmisteen välinen biologinen samanarvoisuus oli hyväksyttävä, edellä mainitun hajautetun menettelyn aikana Ranska ja muut jäsenvaltiot olivat eri mieltä nautoja (liha ja sisäelimet) koskevasta varoajasta, joka oli nolla päivää. Vaikuttavalta aineelta eli dinoprosttrometamiinilta ei vaadita jäämien enimmäismäärän osoittavaa MRL-arvoa, mutta eläinlääkekomitea (CVMP) on aikaisemmin vahvistanut hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvoksi 0,83 µg dinoprostia painokiloa kohti (joka on 60-kiloisella ihmisellä 50 µg)¹. Kun otetaan huomioon lihaskudoksesta peräisin olevien elintarvikkeiden kulutusmäärä 0,3 kg (injektiokohta), tämä vastaa sallittua enimmäismäärää 167 µg yhdessä kilogrammassa lihaskudosta. Jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa havaittiin sallittua enimmäismäärää suurempia jäämämääriä 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Ranska katsoi kaikkien käytettävissä olevien tietojen osoittavan, että nollan päivän varoaika ei välttämättä riitä takaamaan kuluttajien turvallisuutta.

Lisäksi on todettu, että eläinlääkevalmisteille, joiden vahvuus on sama (12,5 mg/ml ja 5 mg/ml) ja joiden myyntiluvan haltija on Zoetis, on määritetty EU:n jäsenvaltioissa naudan lihan ja sisäelinten osalta erilaisia varoaikoja (0–3 päivää).

Ranska katsoi, että unionin kuluttajaturvallisuuden suojaamisen kannalta naudan lihan ja sisäelinten varoaikojen riittävyys on syytä tarkistaa, ja siirsi asian eläinlääkekomitean käsiteltäväksi.

Niinpä Ranska aloitti 3. syyskuuta 2019 direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Dinolytic-eläinlääkevalmisteita ja muita kauppanimiä sekä sen geneerisiä valmisteita. Nämä valmisteet sisältävät 12,5 mg ja 5 mg dinoprostia millilitrassa, ja ne ovat naudoille lihakseen annettavaksi tarkoitettuja injektionesteitä (liuos). Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki

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

saatavilla tiedot jäämien poistumisesta ja suositteluun varoaikoja näillä valmisteilla hoidettujen nautojen lihaa ja sisäelimiä varten.

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot

Zoetoksen tekemisissä eri tutkimuksissa käytettyjen valmisteiden koostumustiedot on ilmoitettu, samoin Ceva Santé Animalen rekisteröimien valmisteiden koostumus. Koska valmisteet ovat koostumukseltaan hyvin samankaltaisia, eläinlääkekomitea katsoi, että kaikkiin tähän lausuntomenettelyyn kuuluviin eläinlääkevalmisteisiin voidaan soveltaa yhteistä varoaikaa.

Eläinlääkekomitealle toimitettiin seitsemän nautoilla tehtyä lääkeainejäämätutkimusta. Kahdessa tutkimuksessa käytettiin radioleimattua dinoprostia (PGF_{2α}) sisältävää liuosta. Viisi tutkimusta tehtiin Lutalyse 5 mg/ml -valmisteella, joka on sama valmiste kuin Dinolytic 5 mg/ml, ja näistä viidestä tutkimuksesta kahdessa oli noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä.

Viisi tutkimusta oli tehty ennen vuotta 1982, ja kaksi hyvän laboratoriokäytännön mukaista tutkimusta oli tehty vuosina 2007 ja 2009 (tutkimusraportit julkaistiin vuonna 2009).

Tutkimuksissa dinoprostitrometamiinia annettiin lihakseen annoksella 25 mg/eläin (suositusannos), lukuun ottamatta kahta radioleimatulla dinoprostitrometamiinilla tehtyä tutkimusta, joiden katsottiin olevan vain informatiivisia.

Dinoprostitrometamiinijäämät mitattiin joko radioaktiivisuuden perusteella (kaksi tutkimusta, 1976 ja 1977), radioimmunoanalyysillä (RIA) (kolme tutkimusta, 1978, 1979 ja 1982), immunoentsyymimenetelmällä (ELISA) (yksi tutkimus, tehty vuonna 2007 ja raportoitu tammikuussa 2009) tai nestekromatografia-massaspektrometriamenetelmällä (LC-MS) (yksi tutkimus, huhtikuu 2009).

Lisäksi toimitettiin yksi hyvän laboratoriokäytännön mukainen Lutalyse 5 mg/ml- ja Lutalyse 12,5 mg/ml -valmisteella tehty *in vivo* -tutkimus biologisesta samanarvoisuudesta sekä yksi hyvän laboratoriokäytännön mukainen Lutalyse 12,5 mg/ml -valmisteella tehty toleranssitutkimus. Kummassakin tutkimuksessa eläimelle annettiin 25 mg:n annos dinoprostia lihakseen.

MRL-arvon ilmoittaminen

Koska vaikuttavalta aineelta (dinoprostitrometamiini) ei vaadita MRL-arvon ilmoittamista, vertailuarvona käytetään hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvoa. Eläinlääkekomitea vahvisti hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvoksi 0,83 µg painokiloa kohti (joka on 60-kiloisella ihmisellä 50 µg)¹.

Eläinlääkekomitean MRL-arvoja koskevan yhteenvetoraportin¹ mukaan dinoprostitrometamiinin puoliintumisaika on erittäin lyhyt, vain muutama minuutti, ja se poistuu elimistöstä miltei kokonaan yhtä tai kahta reittiä maksan ja/tai keuhkojen kautta. Dinoprostin tai sen jäämien kertymiä veressä ei ole todettu sen jälkeen, kun sitä on injektoitu nautoille toistuvasti päivittäin. Niinpä varoajan määrittämisessä otetaan huomioon vain injektiokohdan kudokset.

Varoajien vahvistamista varten raja-arvoksi määritettiin 167 µg injektiokohdasta peräisin olevaa kudostakiloa kohti. Tämä perustui hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvoon, joka on 50 µg henkilöä kohti päivässä, ja injektiokohdasta peräisin olevien kudosten saantimäärään, joka on 300 g (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Tiedot jäämien poistumisesta naudan lihasta ja sisäelimestä

Myyntiluvan haltija Zoetis toimitti kaksi lääkeainejäämien poistumista koskevaa tutkimusta, jotka eivät olleet hyvän laboratoriokäytännön mukaisia. Nämä tutkimukset tehtiin vuosina 1976 ja 1977 ^3H -PGF_{2α}-liuoksella. Kummassakin tutkimuksessa valmistetta annettiin yhdelle lehmälle hieman suositeltua annosta (25 mg eläintä kohti) pienempi annos lihakseen kaksi kertaa 11 päivän välein.

Eläinlääkekomitea katsoi, että nämä kaksi vanhaa lääkeainejäämätutkimusta olivat vain informatiivisia, koska niitä ei ollut tehty nykyisten vaatimusten mukaisesti, ja myös niitä koskevat tutkimusraportit olivat puutteellisia.

Lisäksi Zoetis toimitti lääkeainejäämien poistumista koskevan tutkimuksen, joka oli tehty vuonna 1982, Pronalgon F injection solution for animals -nimisellä valmisteella. Myyntiluvan haltijan mukaan tämä valmiste vastaa valmistetta Lutalyse 5 mg/ml.

Kahdelletoista eläimelle annettiin lihakseen kertainjektiona 25 mg:n annos PGF_{2α}:aa, ja eläimet teurastettiin 12, 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Lihäs-, maksa-, munuais- ja rasvakudoksesta sekä sisäelimestä, sydäimestä ja injektiokohdasta otetut näytteet analysoitiin radioimmunologisella menetelmällä. Elintarvikkeina käytettävissä kudoksissa PGF_{2α}-jäämät injektiokohdan näytteissä olivat suurimmillaan 12 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, ja niiden määrä oli sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg suurempi. Kaikilla yksittäisillä eläimillä PGF_{2α}-jäämien määrä oli 24 tunnin kuluttua tätä raja-arvoa (167 µg/kg) pienempi.

Eläinlääkekomitea katsoi, ettei varoaikaa voitu määrittää luotettavasti tämän lääkeainejäämien poistumista koskevan tutkimuksen perusteella. Tässä tutkimuksessa on muutamia puutteita: ei tiedetä, onko hyvää laboratoriokäytäntöä noudatettu, teurastuksen aikapisteessä teurastettujen eläinten määrässä ja injektiokohdista peräisin olevien näytteiden ottamisessa ei ole noudatettu VICH GL 48 -suositusta², eikä tiedetä, kauanko näytteitä oli säilytetty ennen niiden analysointia. Lisäksi ei tiedetä, mikä on PGF_{2α}:n stabiliteetti jäädytetyissä kudoksenäytteissä. Tutkimus kuitenkin puoltaa varoajan määrittämistä, sillä se osoittaa, että jäämät poistuvat yleensä nopeasti mutta poistumiskinetiikassa on merkitsevää yksilöllistä vaihtelua nautojen välillä.

Zoetis toimitti komitealle vielä kaksi lääkeainejäämien poistumista koskevaa tutkimusta, jotka olivat hyvän laboratoriokäytännön mukaisia.

Toinen näistä tutkimuksista tehtiin vuonna 2009 emättimeen asetettavalla CIDR-kierukalla (depotlääkevalmiste) (1,94 g progesteronia/kierukka) ja Lutalyse 5 mg/ml -valmisteella. Valmistetta annettiin kertainjektiona lihakseen 25 lehmälle, ja annos oli 25 mg PGF_{2α}:aa. Näistä 25 eläimestä 13:lle laitettiin CIDR-kierukka seitsemän päivää ennen dinoprostin antamista.

Eläimet teurastettiin noin 10 tunnin kuluttua CIDR-kierukan poistamisen ja dinoprostin antamisen jälkeen. Injektiokohdat analysoitiin nestekromatografia-massaspektrometriamenetelmällä.

Noin 10 tunnin kuluttua PGF_{2α}-injektiosta injektiokohdan jäämien määrässä oli suurta vaihtelua: määrät olivat 2,29–497 µg/kg (CIDR + Lutalyse-ryhmä) ja 2,04–2620 µg/kg (Lutalyse-ryhmä). Kymmenen tunnin kuluttua injektiosta kuudella eläimellä 25:stä oli PGF_{2α}-jäämiä injektiokohdassa sallittua enimmäismäärää (167 µg/kg) enemmän.

Eläinlääkekomitea katsoi tämän jäämätutkimuksen olevan pelkästään informatiivinen, koska siinä on joitakin puutteita. Injektiokohdan näytteitä ei ole otettu VICH GL48 -suositusten² mukaisesti. Vaikka injektiokohdan keskeltä otettujen näytteiden painot ovat ohjeiden mukaisia, ympäröivää kudosta ei kerätty ± 300:aa grammaa. Siksi ei ole mahdollista varmistaa, että kerätyt näytteet edustavat

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](#)

kudosnäytteitä siltä alueelta, joilla lääkejäämien pitoisuudet ovat suurimmat. Ei tiedetä, kauanko kudosnäytteitä säilytettiin ennen analyysia, eikä liioin tiedetä, mikä on PGF_{2α}:n stabiilius jäädytetyissä kudosnäytteissä. Lisäksi joidenkin jäämien määrä on sallittua enimmäismäärää (167 µg/kg) suurempi vain yhdessä teurastuksen aikapisteessä (10 tuntia), joten tämän tutkimuksen perusteella varoaikaa ei voida määrittää luotettavasti. Tutkimus kuitenkin osoittaa, että injektiokohdan jäämien poistumisessa on nautojen välillä merkitsevää yksilöllistä vaihtelua.

Vuonna 2007 tehtiin toinen hyvän laboratoriokäytännön mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus Lutalyse 5 mg/ml -valmisteella, ja sen tutkimusraportti julkaistiin tammikuussa 2009. Tutkimuksessa 12 lehmää jaettiin kolmeen ryhmään. Kussakin ryhmässä oli neljä eläintä, joille annettiin kaksi 25 mg:n suuruista annosta PGF_{2α}:aa injektiona lihakseen 12 tunnin välein. Eläimet saivat suositusannoksen kaksinkertaisena, minkä ei oleteta vaikuttavan jäämien poistumista injektiokohdasta koskeviin tuloksiin, mitä tässä tutkimuksessa pyrittiin tarkastelemaan. Ryhmän T01 eläimet teurastettiin 24 tunnin kuluttua, ryhmän T02 eläimet 48 tunnin kuluttua ja ryhmän T03 eläimet 72 tunnin kuluttua ensimmäisen injektion jälkeen. Molemmista injektiokohdista otettiin näytteet tutkittaviksi. Ryhmästä T01 saatiin siis tietoja 12 ja 24 tunnin kuluttua, T02-ryhmästä 36 ja 48 tunnin kuluttua sekä T03-ryhmästä 60 ja 72 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. PGF_{2α}:n pitoisuus injektiokohdassa ja sitä välittömästi ympäröivässä kudoksessa määritettiin validoidulla ELISA-menetelmällä. Injektiokohdan näytteiden painot ovat VICH GL48 -suositusten² mukaisia. Kaikki yksittäiset määritysajot eivät kuitenkaan täyttäneet kaikkia protokollassa määritettyjä validointikriteerejä tarkkuuden ja täsmällisyyden osalta. Hyväksytyistä määritysajoista saatiin kuitenkin riittävästi tietoa, jotta PGF_{2α}:n poistumisprofiili injektiokohdassa voitiin määrittää.

Validoitujen tulosten perusteella PGF_{2α}:n jäämien määrä oli sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg suurempi 12 tunnin kuluttua kahdessa neljästä injektiokohdasta (245 ja 647 µg/kg). Vuorokauden (24 tunnin) kuluttua PGF_{2α}:n jäämät (8,01, 9,36, 12,6 ja 17,5 µg/kg) olivat kaikilla neljällä eläimellä tätä raja-arvoa pienemmät. Neljästä näytteestä validoitiin 36 ja 48 tunnin kuluttua vain yksi PGF_{2α}:n jäämäärä ryhmää kohti, ja se oli alle 167 µg/kg. Myös muut arvot, joita ei validoitu, olivat alle 167 µg/kg. Kuudenkymmenen tunnin kuluttua neljä validoimatonta arvoa (joista suurin oli 13,9 µg/kg) olivat alle 167 µg/kg. PGF_{2α}:n jäämät ovat siis injektiokohdan sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg pienemmät ensimmäisen kerran 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Eläinlääkekomitea katsoi, että tämä tutkimus on keskeinen varoajan määrittämisessä. Koska tutkimuksessa oli kuitenkin joitakin puutteita (vaikuttavan aineen stabiilius jäädytetyissä näytteissä, useimpien eläinten näytteiden analysoimatta jättäminen 24 tunnin kohdalla otettuja näytteitä seuraavissa aikapisteissä), huomioon on otettava myös muita saatavilla olevia tutkimuksia, joiden mukaan yksilöiden välinen vaihtelu vaikuttaa olevan suurta, ja on mahdollista, että joissakin yksittäisissä näytteissä lääkeainejäämien määrä on sallittua raja-arvoa 167 µg/kg suurempi.

Tilastollista menetelmää ei voida käyttää, koska 36 ja 48 tunnin aikapisteissä ei ollut tarpeeksi validoituja jäämäpitoisuuksia. Komitea katsoi, että tämän hyvän laboratoriokäytännön mukaisen jäämätutkimuksen perusteella varoajaksi voidaan määrittää 48 tuntia eli 24 tuntia sekä 30 prosentin turvamarginaali (semikvantitatiivisen analyysimenetelmän perusteella, kun validoituja tuloksia viimeisistä aikapisteistä ei ole ja kun yksittäisten eläinten välinen vaihtelu 12 tunnin aikapisteessä on suurta) elintarvikkeina käytettävien kudosten varoajojen määrittämistä koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³ mukaisesti.

Eläinlääkekomitea otti huomioon myös kaksi muuta tutkimusta, jotka oli sisällytetty MRL-arvon arviointiin.

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

Vuonna 1978 tehtiin yksi tutkimus Lutalyse 5 mg/ml -valmisteella. Tutkimuksessa oli 12 hoidettua eläintä (neljä eläintä / hoidettu ryhmä) ja kontrolliryhmä, jossa oli kuusi eläintä. Kahdelletoista lehmälle annettiin 25 mg dinoprostia kertainjektiona lihakseen.

Eläimet teurastettiin 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, ja injektio kohdat (kudosnäytteen paino 100 g) analysoitiin radioimmunologisella menetelmällä. 24 tunnin kuluttua PGF_{2α}-injektiosta injektio kohtien jäämämäärässä oli vaihtelua, ja ne olivat 6,1–198,1 µg/kg (Lutalyse-ryhmä) ja 1,2–2,9 µg/kg (kontrolliryhmä). Tämä osoittaa merkitsevää vaihtelu yksilöiden välillä. Injektio kohdan jäämämäärä palasi lähtötilanteen tasolle 48 tunnin kuluttua injektiosta.

Yhdellä eläimellä jäämien määrä injektio kohdassa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta oli 198,1 µg/kg, jolloin kuluttaja saisi tämän eläimen injektio kohdasta peräisin olevan lihatuotteen syömisestä sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg enemmän jäämiä. Kaikilla neljällä eläimellä jäämien määrä oli 48 tunnin kuluttua injektiosta alle 167 µg/kg. Elintarvikkeina käytettävien kudosten varoajien määrittämistä koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden³ mukaan tilastollisen menetelmän perusteella varoajaksi saadaan 38,25 tuntia, mikä voidaan pyöristää 48 tuntiin. Varianssien homogeenisuutta koskevat kriteerit eivät kuitenkaan täyty, mikä on injektiojäämien osalta odotuksenmukaista, kun aikapiste on näin lähellä lääkkeen antamista.

Eläinlääkekomitea katsoi, että tämä jäämätutkimus tukee aiempia tuloksia mutta se ei ole keskeinen, koska siinä on joitakin puutteita (PGF_{2α}:n jäämät mitattiin vain injektio kohdasta, injektio kohdan näytteitä ei otettu VICH GL48 -suositusten² mukaisesti eikä tiedetä, mikä on PGF_{2α}:n stabiilius jäädytetyissä kudosnäytteissä ennen analyysia). Tästä huolimatta tämän tutkimuksen tulokset, jotka puoltavat vähintään 48 tunnin varoaikaa, on syytä ottaa huomioon varoaikaa määritettäessä.

MRL-arvon määrittämistä koskevaan dokumentaatioon sisältyi myös toinen jäämätutkimus, joka tehtiin vuonna 1979 Lutalyse 5 mg/ml -valmisteella. Tässä tutkimuksessa kuudelle lehmälle annettiin 25 mg dinoprostia kertainjektiona lihakseen. Eläimet teurastettiin 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, ja injektio kohdista ja muualta kuin injektio kohdasta otetut lihaskudosnäytteet analysoitiin radioimmunologisella menetelmällä. Kun Lutalyse 5 mg/ml -valmisteen antamisesta oli kulunut 24 tuntia, jäämien määrä injektio kohdassa oli alle sallitun enimmäismäärän 167 µg/kg.

Eläinlääkekomitea katsoo, että tämä vanha jäämätutkimus on vain informatiivinen, koska siinä on joitakin puutteita, jotka liittyvät eläinten lukumäärään, näytteenottoon injektio kohdasta ja jäämien stabiiliuteen.

Varoajan määrittäminen

Kaiken kaikkiaan tutkimukset osoittavat, että jäämien määrä injektio kohdassa on sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg suurempi aikapisteissä, jotka ovat alle 24 tuntia lääkkeen antamisesta. Joissakin tutkimuksissa korostetaan, että yksilöiden välinen vaihtelu on merkitsevää (1982, huhtikuu 2009) vaikuttavan aineen imeytymisessä, jakautumisessa ja poistumisessa jopa 48 tunnin ajan injektion jälkeen. Kaikissa tutkimuksissa jäämien määrä oli 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta sallittua enimmäismäärää 167 µg/kg pienempi. Ainoana poikkeuksena oli yksi vuonna 1978 tehty tutkimus, jossa jäämien pitoisuus oli yhdessä näytteessä 198,1 µg/kg eli sallittua enimmäismäärää suurempi 24 tunnin kuluttua injektion antamisesta. Näytteissä, jotka analysoitiin 48 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta, injektio kohdan jäämien määrä oli aina tätä raja-arvoa pienempi.

Yhden keskeisen tutkimuksen (tehty vuonna 2007 ja tutkimusraportti julkaistu tammikuussa 2009) ja myyntiluvan haltijan Zoetoksen toimittamien muiden tutkimusten sekä MRL-arvoja koskevaan dokumentaatioon sisältyneiden tutkimusten perusteella varoajaksi voidaan määrittää 48 tuntia. Tässä ehdotuksessa otetaan huomioon seuraavat seikat:

- Zoetoksen tammikuussa 2009 tekemässä tutkimuksessa, joka oli hyvän laboratoriokäytännön mukainen, ei havaittu hyväksyttävästä päiväsaannista johdettua raja-arvoa 167 µg/kg suurempia jäämääriä 24 tunnin kuluttua injektiosta.
- Yksilöiden välisen merkitsevän vaihtelun vuoksi 30 prosentin turvamarginaali on tarpeen (vuonna 1982 ja huhtikuussa 2009 tehdyt tutkimukset).
- Yhdessä MRL-arvoja koskevaan dokumentaatioon sisältyneessä tutkimuksessa (1978) yhdellä eläimellä jäämien määrän todettiin olevan injektiokohdassa hyväksyttävästä päiväsaannista johdettua raja-arvoa 167 µg/kg suurempi (198,1 µg/kg) 24 tunnin kuluttua injektiosta. Elintarvikkeina käytettävien kudosten varoajien määrittämistä koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden³ mukaan vaihtoehdoisen menetelmän perusteella varoajaksi saadaan 48 tuntia. Kun siihen lisätään turvamarginaali, varoajaksi saadaan kolme päivää. Eläinlääkekomitea kuitenkin katsoi, ettei 48 tunnin pituiseen varoajaan tarvitse lisätä turvamarginaalia, koska 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta vain yksi arvo oli niukasti raja-arvoa 167 µg/kg suurempi ja koska injektiokohdasta imeytymisen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia.

Lisäksi sekä tilastollinen menetelmä, joka on esitetty elintarvikkeina käytettävien kudosten varoajien määrittämistä koskevissa eläinlääkekomitean ohjeissa³ (soveltuvien osin), että tilastollinen menetelmä, joka pohjautuu turvallinen pitoisuus yhdellä lypsykerralla (SCPM) -menetelmään ja toleranssin ylärajaan (95/95), puoltavat 48 tunnin varoaikaa, kun näitä menetelmiä sovelletaan tämän tutkimuksen tuloksiin.

- Saatavana olevat tutkimukset osoittavat, että 48 tunnin aikapisteessä jäämämäärät injektiokohdissa ovat reilusti alle raja-arvon 167 µg/kg, kun taas 10 ja 12 tunnin aikapisteessä jäämämäärät vaihtelevat suuresti ja voivat ylittää sallitun enimmäismäärän 167 µg/kg. Toleranssin yläraja 95/95 (samankaltainen tilastollinen menetelmä kuin maidon yhteydessä käytetty turvallinen pitoisuus yhdellä lypsykerralla (SCPM) -menetelmä), jota sovellettiin kaikkiin tutkimuksiin, ylittää pääosin raja-arvon 167 µg/kg 10 tunnin aikapisteessä (25 yksittäistä jäämäärvä 10 tunnin aikapisteessä). Myöhemmissä aikapisteissä toleranssin yläraja 95/95 -arvon laskenta ei ole todistusvoimainen, koska yhtä aikapistettä kohti ei ole käytettävissä riittävästi jäämäärvä.

Vaikka dinoprostotrometamiinilla ei ole numeerista MRL-arvoa, eläinlääkekomitea katsoi, että varoaika on tarpeen toimitetuista jäämätutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Se vastaa myös injektiokohtien jäämiä koskevia eläinlääkekomitean ohjeita (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ ja elintarvikkeina käytettävien kudosten varoajien määrittämistä koskevia eläinlääkekomitean ohjeita³.

Eläinlääkekomitea totesi, että injektiokohdasta otetun lihatuotteen käyttö on melko epätodennäköistä, koska Dinolytic-/Lutalyse-valmisteella hoidetut eläimet on tarkoitettu lisääntymiseen, eikä niitä lähetetä rutiininomaisesti teurastettaviksi. Koska hätäteurastusta kolmen tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta ja samanaikaista onnettomuutta ei voida pitää realistisena, teurastuksen mahdollisuutta 12–48 tunnin kuluttua VICH GL48² -ohjeiden kohdan 2.3.7.1 mukaisesti on pidettävä realistisena, jos lääkkeen antamisen aikana tai välittömästi sen jälkeen tapahtuu onnettomuus (pahimmassa tapauksessa). On muistettava, että monissa jäsenvaltioissa eläinlääkäri voi hätäteurastaa nautaeläimen maatilalla tarvittaessa. Koska näitä eläinlääkevalmisteita käytetään monilla eläimillä, suurenee lisäksi todennäköisyys, että PGF_{2α}:aa sisältävää injektiokohdasta peräisin olevaa lihaa voitaisiin käyttää elintarvikkeena.

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

Hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvo perustuu kohdun supisteluun, joka voi olla hyvin kivuliasta ja aiheuttaa mahdollisesti vakavan riskin (keskenmeno ja ennenaikainen synnytys) koko raskauden ajaksi tapauksissa, joissa raskauteen jo liittyy ennenaikaisen synnytyksen vaara.

Kun otetaan huomioon, että jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa on havaittu suurta vaihtelua vaikuttavan aineen imeytymisessä ensimmäisinä tunteina injektion jälkeen, vuosittain hoidettavien eläinten suuri määrä ja se, että kuluttajan altistuminen turvallista pitoisuutta suuremmille määriin jäämiä on estettävä, on määritettävä asianmukainen varoaika, jotta voitaisiin estää kuluttajiin kohdistuvat mahdolliset riskit, jotka johtuvat injektiokohdasta peräisin olevan lihatuotteen syömisestä.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan kaikki Dinolytic 12,5 mg ja 5 mg -eläinlääkevalmisteesta ja sen muista kauppanimistä sekä geneerisistä valmisteista saatavilla olevat tiedot jäämien poistumisesta ja suosittelemaan varoaikoja hoidettujen nautojen lihalle ja sisäelimille.

Etujen arviointi

Vaikka tässä menettelyssä ei ole varsinaisesti arvioitu kyseisten valmisteiden tehoa nautojen hoidossa, arvioitujen eläinlääkevalmisteiden katsotaan olevan tehokkaita nautojen hoidossa niiden luteolyttisten vaikutusten vuoksi, jos eläimellä on aktiivinen keltarauhanen. Naudoille suositeltu annos kaikissa käyttöaiheissa on 25 mg dinoprostia eläintä kohti.

Riskinarviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu kyseisten eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinten turvallisuutta, käyttöturvallisuutta eikä ympäristöriskiä.

Hyväksytyn varoajan pituudessa naudoilla (liha ja sisäelimet) määritettiin riski. Joidenkin eläinlääkevalmisteiden osalta nykyinen varoaika voi olla riittämätön siihen, että dinoprostijäämien määrä vähenisi elintarvikkeina käytettäville kudoksille vahvistettua hyväksyttyä päiväsaantia koskevaa raja-arvoa pienemmäksi. Tästä aiheutuu kuluttajiin kohdistuva riski, kun he syövät näillä valmisteilla hoidettujen nautojen injektiokohdasta peräisin olevaa lihaa.

Riskinhallinta- ja riskinpientämistoimet

Eläinlääkekomitea oli arvioinut dinoprostimetamiinia jo aiemmin¹, ja vaikka tuolloin todettiin, ettei MRL-arvoa ole tarpeen vaatia, hyväksyttävän päiväsaannin raja-arvoksi määritettiin 0,83 µg painokiloa kohti (joka on 60-kiloisella ihmisellä 50 µg).

Jotta voitaisiin taata näillä valmisteilla hoidetuista eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden ja elintarviketuotteiden turvallisuus kuluttajille ja jotta dinoprostimetamiinin jäämät pienenisivät hyväksyttävää päiväsaantia koskevan raja-arvon alle, hoidon ja teurastuksen välillä on oltava riittävän pitkä aika.

Jäämien poistumista nautojen kudoksista koskevien tutkimusten perusteella naudan lihan ja sisäelinten varoajaksi on määritetty kaksi päivää, ja tämä varoaika koskee kaikkia valmisteita. Tämän varoajan katsotaan olevan riittävä kuluttajien turvallisuuden varmistamiseksi.

Riski-hyöty-suhteen arviointi ja johtopäätökset

Arvioituaan lausuntopyynnön perusteet ja saatavilla olevat tiedot eläinlääkekomitea katsoo, että hoidetuista naudoista peräisin olevan lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa suositellulla tavalla, jotta varmistettaisiin kuluttajien turvallisuus.

Dinolytic 12,5 mg/ml ja 5 mg/ml injektioneste, liuos -eläinlääkevalmisteen sekä sen muiden kauppanimien ja geneeristen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea katsoi saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella, että hoidetuista nautoista saadun lihan ja sisäelinten varoaikoja tulisi muuttaa, jotta kuluttajien turvallisuus varmistettaisiin.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Eläinlääkekomitea suositteli Dinolytic 12,5 mg/ml ja 5 mg/ml injektioneste, liuos -valmisteen sekä sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien ja geneeristen valmisteiden myyntilupien muuttamista. Näiden valmisteiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

4.11 Varoaika

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 2 vuorokautta.

Myyntipäällyksmerkinnät

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 2 vuorokautta.

Pakkausseloste

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Nauta:

Liha ja sisäelimet: 2 vuorokautta.