

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Belgija	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Belgija	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Belgija	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Bugarska	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Bugarska	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Cipar	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Češka	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Češka	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Češka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Danska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Danska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Estonija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Estonija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Estonija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Finska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Finska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Finska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Finska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Francuska	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Francuska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Francuska	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Francuska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Grčka	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Grčka	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Grčka	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Hrvatska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Hrvatska	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Hrvatska	Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	DINOLYTIC, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, konje i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Irska	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Irska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Irska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Irska	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Island	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost 5 mg/ml Soluzione iniettabile per bovini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolitic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU- a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarod no nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjs ka vrsta	Put primjene
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Litva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Litva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Litva	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Litva	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Luksemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Luksemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Luksemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Mađarska	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Mađarska	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Mađarska	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Nizozemska	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic hoge conenctratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Nizozemska	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Nizozemska	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic 5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Nizozemska	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Norveška	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Norveška	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Njemačka	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Njemačka	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Poljska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Poljska	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, suínos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Rumunjska	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Rumunjska	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Rumunjska	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Slovačka	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Slovačka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Slovačka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Slovenija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Slovenija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Slovenija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolitic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Španjolska	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	Dinolitic 12,5 mg/ml solución inyectable para bovino	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Španjolska	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Španjolska	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	DINOLYTIC 5 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y caballos	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Švedska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Švedska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Švedska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Švedska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Ujedinjena Kraljevina	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime (INN)	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Ujedinjena Kraljevina	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost 5 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pig	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno
Ujedinjena Kraljevina	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprost	5 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda	Intramuskularno

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml otopina za injekciju i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Veterinarsko-medicinski proizvod Dinolytic i pridružena imena te njegovi generički VMP-ovi, otopine su za injekciju koje sadrže 12,5 mg i 5 mg dinoprost (u obliku dinoprost trometamina) po mililitru. Dinoprost trometamin je sintetski analog prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) koji se primjenjuje u goveda zbog svojih luteolitičkih i/ili oksitocičnih učinaka. Ta djelatna tvar učinkovita je samo u slučaju aktivnog žutog tijela.

Preporučena doza za goveda u svim indikacijama iznosi 25 mg dinoprost po životinji (što odgovara 2 ml VMP-a od 12,5 mg/ml i 5 ml VMP-a od 5 mg/ml).

Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, tj. radi se o zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet generičkog veterinarsko-medicinskog proizvoda Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml otopine za injekciju za goveda u decentraliziranom postupku, pri čemu je Nizozemska bila referentna država članica (NL/V/0256/001/DC). Referentni je VMP Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, koji u promet stavlja tvrtka Zoetis i koji je nacionalnim postupcima u različitim državama članicama odobren od 2015. godine kao produžetak linije izvornih potpunih dosjea VMP-ova Dinolytic registriranih u jačini od 5 mg/ml od 1986. godine.

Iako je bioekvivalencija između Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml otopine za injekciju za goveda i referentnog VMP-a bila prihvaćena, u spomenutom decentraliziranom postupku Francuska i druge države članice nisu se složile s razdobljem karencije za goveda (meso i iznutrice) od nula dana. Djelatna tvar dinoprost trometamin ima status „nije potrebno odrediti najveću dopuštenu količinu rezidua (NDK)“, ali je CVMP¹ prethodno odredio prihvatljiv dnevni unos (ADI) od 0,83 µg dinoprost po kg tjelesne težine (što odgovara količini od 50 µg za osobu težine 60 kg). Uzimajući u obzir konzumaciju od 0,3 kg mišićnog tkiva (mjesto primjene injekcije), to odgovara najvišoj dopuštenoj koncentraciji od 167 µg po kg mišićnog tkiva. Razine rezidua iznad najviše dopuštene koncentracije opažene su u ispitivanju deplecije rezidua 24 sata nakon liječenja. Francuska je smatrala da ukupne dostupne informacije pokazuju da karencija od nula dana možda nije dovoljno da se zajamči sigurnost potrošača.

Nadalje, istaknuto je da su za veterinarsko-medicinske proizvode jednake jačine (12,5 mg/ml i 5 mg/ml) i istog nositelja odobrenja, tvrtke Zoetis, države članice diljem EU-a utvrdile različita razdoblja karencije za meso i iznutrice goveda, tj. između nula i tri dana.

Francuska je smatrala da je radi zaštite sigurnosti potrošača u Uniji potrebno provjeriti jesu li razdoblja karencije za meso i iznutrice goveda odgovarajuća i uputila je predmet Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP).

Stoga je 3. rujna 2019. Francuska pokrenula postupak u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinske proizvode Dinolytic i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove koji sadrže 12,5 mg i 5 mg dinoprost po ml u obliku otopina za injekciju za intramuskularnu primjenu u goveda. Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o depleciji rezidua i preporuči razdoblja karencije za meso i iznutrice dobivene od liječenih goveda.

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

2. Rasprava o dostupnim podacima

Podatci koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet

Dostavljen je sastav VMP-ova s kojima je tvrtka Zoetis provela različita ispitivanja, a također i sastav VMP-ova koje je registrirala tvrtka Ceva Santé Animale. S obzirom na to da su formulacije vrlo slične, CVMP je smatrao da bi za sve veterinarsko-medicinske proizvode uključene u ovaj arbitražni postupak moglo biti primjenjivo zajedničko razdoblje karencije.

CVMP-u je ustupljeno sedam ispitivanja rezidua u goveda. Dva ispitivanja provedena su s otopinom radioaktivno obilježenog dinoprost (PGF_{2α}). Od pet ispitivanja provedenih s VMP-om Lutalyse 5 mg/ml koji je jednak VMP-u Dinolytic 5 mg/ml, dva su ispitivanja bila u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse (DLP).

Pet ispitivanja provedeno je prije 1982., a dva ispitivanja u skladu s načelima DLP-a provedena su 2007. i 2009. (izvješća za oba izrađena su 2009.).

Dinoprost trometamin primijenjen je intramuskularno u dozi od 25 mg po životinji (preporučena doza), osim u dva ispitivanja koja su provedena s radioaktivno obilježenim dinoprost trometaminom i smatrala su se samo informativnima.

Rezidui dinoprost trometamina mjereni su ili pomoću radioaktivnosti (dva ispitivanja, 1976. i 1977.), radioimunotestom (RIA) (tri ispitivanja, 1978., 1979. i 1982.), enzimski povezanim imunosorbentnim testom (ELISA) (jedno ispitivanje, provedeno 2007., a izvješće izrađeno u siječnju 2009.) ili tekućinskom kromatografijom–masenom spektrometrijom (LC-MS) (jedno ispitivanje, u travnju 2009.).

Također, dostavljeno je jedno *in vivo* ispitivanje bioekvivalencije provedeno s Lutalyse 5 mg/ml i Lutalyse 12,5 mg/ml te ispitivanje podnošljivosti provedeno s Lutalyse 12,5 mg/ml u skladu s načelima DLP-a. U oba ispitivanja doza dinoprost od 25 mg primijenjena je intramuskularno.

Status NDK-a

Budući da djelatna tvar dinoprost trometamin ima status „NDK nije potreban“, kao referentna vrijednost upotrijebljena je vrijednost ADI. Vrijednost od 0,83 µg po kg tjelesne težine (što odgovara 50 µg za osobu tjelesne težine od 60 kg) odredio je CVMP¹.

Prema CVMP-ovu sažetom izvješću o NDK-u¹, dinoprost trometamin ima iznimno kratak poluvijek od samo nekoliko minuta, izluči se gotovo u potpunosti nakon jednog ili dva prolaza kroz jetru i/ili pluća i nakon ponovljene injekcije jednom dnevno u krvi goveda nije otkrivena nikakva akumulacija dinoprost ili rezidua. Stoga se za procjenu razdoblja karencije u obzir uzelo samo tkivo na mjestu primjene injekcije.

Za određivanje razdoblja karencije utvrđena je granica od 167 µg/kg tkiva na mjestu primjene injekcije na temelju vrijednosti ADI od 50 µg po osobi na dan i unosa 300 g tkiva s mjesta primjene injekcije (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Podatci o deleciji rezidua u mesu i iznutricama goveda

Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet, tvrtka Zoetis, dostavila je dva ispitivanja rezidua, i to iz 1976. i 1977., koja nisu bila u skladu s DLP-om, a provedena su s otopinom ³H-PGF_{2α}. U oba ispitivanja VMP je primijenjen dvaput intramuskularno jednoj kravi u dozama neznatno nižima od preporučene doze (25 mg po životinji) u razmaku od 11 dana.

Budući da ta dva stara ispitivanja rezidua nisu bila provedena u skladu sa sadašnjim standardima i da su bila loše opisana, CVMP ih je smatrao samo informativnima.

Tvrtka Zoetis dostavila je i ispitivanje deplecije rezidua provedeno 1982. s VMP-om „Pronalgon F injekcijska otopina za životinje“, koji prema nositelju odobrenja odgovara VMP-u Lutalyse 5 mg/ml.

Dvanaest životinja liječeno je jednom intramuskularnom injekcijom u dozi od 25 mg PGF_{2α} i zaklano 12, 24, 48 i 72 sata nakon primjene. Mišić, jetra, bubreg, mast, tanko crijevo, srce i mjesto primjene injekcije analizirani su radioimunotestom. Među jestivim tkivima, količine rezidua PGF_{2α} bile su najveće na mjestu primjene injekcije 12 sati nakon liječenja i iznad najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg. Nakon 24 sata količine rezidua PGF_{2α} na mjestu primjene injekcije bile su u svakoj pojedinoj životinji ispod te granice od 167 µg/kg.

CVMP je smatrao da se na temelju toga ispitivanja deplecije rezidua razdoblje karencije ne može odrediti s pouzdanošću. Ispitivanje ima određene nedostatke (status DLP-a nije određen, broj životinja po vremenu klanja i postupci uzimanja uzoraka s mjesta primjene injekcije nisu u skladu s preporukama iz smjernica VICH GL48², vrijeme čuvanja uzoraka prije analize i stabilnost PGF_{2α} u zamrznutim uzorcima tkiva nisu poznati). Međutim, to ispitivanje i dalje pomaže u određivanju razdoblja karencije jer je primjer uglavnom brze deplecije rezidua, a također i značajne interindividualne varijabilnosti u pogledu kinetike izlučivanja u goveda.

Tvrtka Zoetis dostavila je dva ispitivanja deplecije rezidua u skladu s načelima DLP-a.

Jedno ispitivanje provedeno je 2009. s intravaginalnim umetkom za kontrolirano otpuštanje lijeka (CIDR) (1,94 g progesterona/uređaj) i VMP-om Lutalyse 5 mg/ml. VMP je kao intramuskularnu injekciju primilo 25 krava u dozi od 25 mg PGF_{2α}. Od tih 25 krava, 13 ih je liječeno primjenom umetka CIDR 7 dana prije primjene dinoprostu.

Životinje su zaklane približno 10 sati poslije uklanjanja umetka CIDR i primjene dinoprostu. Mjesta primjene injekcije analizirana su tekućinskom kromatografijom–masenom spektrometrijom.

Približno 10 sati nakon injekcije PGF_{2α} količina rezidua na mjestima primjene injekcije bila je visokovarijabilna i u rasponu 2,29–497 µg/kg (skupina CIDR + Lutalyse) i 2,04–2620 µg/kg (skupina Lutalyse). Kao zaključak, 10 sati nakon primjene injekcije u 6 od 25 životinja koncentracija rezidua PGF_{2α} na mjestu primjene bila je iznad najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg.

CVMP je to ispitivanje rezidua smatrao samo informativnim budući da ima određene nedostatke. Uzimanje uzoraka na mjestu primjene injekcije nije bilo u skladu s preporukama iz smjernica VICH GL48². Iako su težine jezgri uzoraka uzetih na mjestu primjene injekcije u skladu sa smjernicama, nije bilo uzeto okolno tkivo težine ±300 g. Stoga nije moguće jamčiti da uzeti uzorci predstavljaju uzorke tkiva iz područja u kojem dolazi do najveće koncentracije rezidua. Vrijeme čuvanja uzoraka tkiva prije analize i stabilnost PGF_{2α} u zamrznutim uzorcima tkiva nisu poznati. Nadalje, u jedino vrijeme klanja (10 sati) neke količine rezidua su iznad najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg pa se stoga iz toga ispitivanja ne može izvući pouzdan zaključak o razdoblju karencije. Ipak, ispitivanje ilustrira značajnu interindividualnu varijabilnost s obzirom na depleciju rezidua na mjestu primjene injekcije.

Drugo ispitivanje provedeno je 2007. prema načelima DLP-a s VMP-om Lutalyse 5 mg/ml i opisano u izvješću iz siječnja 2009. Dvanaest krava podijeljenih u tri skupine po četiri životinje primilo je dvije intramuskularne injekcije u dozi od 25 mg PGF_{2α} u razmaku od 12 sati. Životinje su primile dvostruku preporučenu dozu za koju se ne očekuje da će utjecati na rezultate deplecije na mjestu primjene injekcije, što je bio cilj toga ispitivanja. Životinje u skupinama T01, T02 i T03 usmrćene su 24 sata, 48 sati odnosno 72 sata nakon prve injekcije i uzorci s oba mjesta primjene injekcije uzeti su za testiranje. Podatci su dobiveni 12 sati i 24 sata nakon primjene VMP-a za skupinu T01, 36 sati i 48 sati

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](#)

za skupinu T02 te 60 sati i 72 sata nakon primjene za skupinu T03. Koncentracije PGF_{2α} na mjestu primjene injekcije i u neposrednom okolnom tkivu izmjerene su validiranom metodom ELISA. Težine uzoraka uzetih na mjestu primjene injekcije bile su u skladu s preporukama iz smjernica VICH GL48². Nisu sve provedene analize ispunjavale cjelovite kriterije validacije u pogledu točnosti i preciznosti koji su navedeni u planu ispitivanja. Međutim, iz prihvatljivih ciklusa analiza ipak je dobiveno dovoljno podataka za definiciju profila deplecije PGF_{2α} na mjestu primjene injekcije.

Na temelju validiranih rezultata, koncentracije rezidua PGF_{2α} bile su, nakon 12 sati, iznad najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg na dva od četiri mjesta primjene injekcije (245 i 647 µg/kg). Nakon 24 sata, koncentracije rezidua PGF_{2α} (8,01; 9,36; 12,6 i 17,5 µg/kg) bile su ispod te granice u sve četiri životinje. Nakon 36 i 48 sati, od četiri uzorka validirana je samo jedna vrijednost rezidua PGF_{2α} po skupini i bila je ispod 167 µg/kg. Ostali nevalidirani rezultati bili su također ispod vrijednosti od 167 µg/kg. Nakon 60 sati, četiri nevalidirana rezultata (najviša vrijednost: 13,9 µg/kg) bila su ispod 167 µg/kg. Kao zaključak, prvo vrijeme kada su koncentracije rezidua PGF_{2α} na mjestu primjene injekcije bile ispod najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg bilo je 24 sata nakon primjene.

CVMP je smatrao da je to ispitivanje ključno za određivanje razdoblja karencije. Međutim, nekoliko nedostataka (stabilnost djelatne tvari u zamrznutim uzorcima, za većinu uzoraka tih životinja nedostajale su analize provedene u kasnijim vremenskim točkama, poslije analize provedene nakon 24 sata) potaknulo je potrebu da se razmotre druga dostupna ispitivanja koja pokazuju veću interindividualnu varijabilnost i mogućnost da neki pojedinačni uzorci sadrže rezidue u količini iznad praga od 167 µg/kg.

Statistička se metoda ne može upotrijebiti jer nakon 36 i 48 sati nije bilo dovoljno validiranih koncentracija rezidua. Odbor je smatrao da bi se na temelju toga ispitivanja rezidua provedenog u skladu s DLP-om moglo dobiti razdoblje karencije od 48 sati, tj. 24 sata plus sigurnosni razmak od 30 % (na temelju polukvantitativne analitičke metode, uz nedostatak validiranih rezultata u posljednjim vremenskim točkama i visoku varijabilnost u pojedinim životinjama nakon 12 sati) prema smjernici CVMP-a o određivanju razdoblja karencije u jestivim tkivima (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP je također razmotrio dva dodatna ispitivanja koja su bila uključena u procjenu NDK-a.

U jednom je ispitivanju, provedenom 1978. godine, VMP-om Lutalyse 5 mg/ml liječeno dvanaest životinja (četiri životinje po liječenoj skupini), a kontrolnu je skupinu činilo šest životinja. Dvanaest krava primilo je jednu intramuskularnu injekciju dinoprostu u dozi od 25 mg.

Životinje su zaklane 24, 48 i 72 sata poslije primjene, a mjesta primjene injekcije (100 g) analizirana su radioimunotestom. Nakon 24 sata od injekcije PGF_{2α}, količine rezidua na mjestima primjene injekcije bile su u rasponu 6,1–198,1 µg/kg (skupina Lutalyse) i 1,2–2,9 µg/kg (kontrolna skupina), što pokazuje značajnu interindividualnu varijabilnost. Rezidui na mjestu primjene injekcije vratili su se na početnu vrijednost 48 sati nakon injekcije.

U jedne životinje količina rezidua na mjestu injekcije 24 sata nakon primjene iznosila je 198,1 µg/kg, što znači da bi se konzumacijom tkiva uzetog od te životinje na mjestu primjene injekcije premašila najviša dopuštena koncentracija od 167 µg/kg. Kada je od primjene injekcije prošlo 48 sati, koncentracije rezidua u sve četiri životinje bile su ispod 167 µg/kg. Prema smjernici CVMP-a o određivanju razdoblja karencije u jestivim tkivima³, rezultat primjene statističke metode bilo bi razdoblje karencije od 38,25 sati, zaokruženo na 48 sati. Međutim, uvjet homogenosti varijance nije bio ispunjen, a to se očekuje za rezidue injekcije u vremenskoj točki tako blizu primjene.

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

CVMP je smatrao da ovo ispitivanje rezidua znači potporu, ali nije ključno jer ima određenih nedostataka (rezidui PGF_{2α} izmjereni su samo na mjestu primjene injekcije, uzimanje uzoraka na mjestu primjene nije bilo u skladu s preporukama smjernica VICH GL48² i u zamrznutim uzorcima tkiva nije poznata stabilnost PGF_{2α} prije analize). Ipak, pri određivanju razdoblja karencije valja uzeti u obzir rezultate toga ispitivanja koji podupiru razdoblje karencije od najmanje 48 sati.

Drugo ispitivanje rezidua uključeno u dokumentaciju za procjenu NDK-a provedeno je 1979. s VMP-om Lutalyse 5 mg/ml. Šest krava primilo je jednu intramuskularnu injekciju dinoprostu u dozi od 25 mg. Životinje su zaklane 24, 48 i 72 sata poslije primjene, a mišićno tkivo uzeto s mjesta primjene injekcije i mjesta na kojem nije bila primijenjena injekcija analizirano je radioimunotestom. Nakon 24 sata od primjene VMP-a Lutalyse 5 mg/ml količina rezidua na mjestu primjene injekcije bila je ispod najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg.

CVMP smatra da je to staro ispitivanje rezidua samo informativno jer ima određenih nedostataka kao što su broj životinja, uzimanje uzoraka na mjestu primjene injekcije i stabilnost rezidua.

Određivanje razdoblja karencije

Ukupno gledano, ispitivanja pokazuju da su u vremenskim točkama ranijim od 24 sata nakon primjene količine rezidua na mjestu primjene injekcije iznad najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg. Neka ispitivanja ističu značajnu interindividualnu varijabilnost (1982., travanj 2009.) u pogledu apsorpcije, distribucije i delecije djelatne tvari unutar 48 sati nakon injekcije. Nakon 24 sata količine rezidua bile su ispod najviše dopuštene koncentracije od 167 µg/kg u svim ispitivanjima osim u ispitivanju provedenom 1978. kada je jedan uzorak pokazao koncentraciju od 198,1 µg/kg, dakle iznad najviše dopuštene koncentracije 24 sata nakon injekcije. U uzorcima analiziranim 48 sati nakon primjene količine rezidua na mjestu primjene injekcije uvijek su bile ispod te granice.

Na temelju ključnog ispitivanja (provedenog 2007., a opisanog u izvješću u siječnju 2009.) i drugih ispitivanja koja je dostavio nositelj odobrenja tvrtka Zoetis, a također i onih koji su dio dokumentacije o NDK-u, može se odrediti razdoblje karencije od 48 sati. Ovaj prijedlog uzima u obzir sljedeće činjenice:

- u ispitivanju tvrtke Zoetis iz siječnja 2009., koje je bilo u skladu s načelima DLP-a, 24 sata nakon injekcije nisu opažene koncentracije rezidua iznad granice od 167 µg/kg dobivene na temelju vrijednosti ADI;
- sigurnosni vremenski razmak od 30 % neophodan je zbog značajne interindividualne varijabilnosti (ispitivanja iz 1982. i travnja 2009.);
- u jednom ispitivanju iz dokumentacije o NDK-u (iz 1978.) kod jedne su životinje na mjestu primjene injekcije izmjerene količine rezidua iznad granice od 167 µg/kg dobivene na temelju vrijednosti ADI (tj. 198,1 µg/kg) 24 sata nakon primjene. Prema smjernici CVMP-a o određivanju razdoblja karencije u jestivim tkivima³, rezultat primjene druge metode bilo bi razdoblje karencije od 48 sati plus sigurnosni vremenski razmak, čime bi se dobilo razdoblje karencije od 3 dana. Ipak, CVMP je smatrao da takav sigurnosni vremenski razmak nije potrebno dodavati na razdoblje karencije od 48 sati jer je nakon 24 sata samo jedna vrijednost bila neznatno iznad granice od 167 µg/kg, a poluvijek apsorpcije s mjesta primjene injekcije iznosi približno 2 sata.

Nadalje, i statistička metoda iz smjernice CVMP-a o određivanju razdoblja karencije za jestiva tkiva³, uz neka ograničenja, i statistički pristup na temelju metode „sigurne koncentracije u muženom mlijeku (SCPM)” te na temelju gornje granice tolerancije (UTL) od 95/95, idu u prilog razdoblju karencije od 48 sati kada se primijene na rezultate toga ispitivanja;

- dostupna ispitivanja pokazuju da su količine rezidua na mjestu primjene injekcije u 48. satu daleko ispod granice od 167 µg/kg dok su u 10. i 12. satu količine rezidua visokovarijabilne i premašuju najvišu dopuštenu koncentraciju od 167 µg/kg. Gornja granica tolerancije 95/95 (sličan statistički pristup kao i u metodi SCPM za mlijeko) primijenjena na sva ispitivanja daleko je iznad granice od 167 µg/kg u 10. satu (s 25 pojedinačnih vrijednosti rezidua u 10. satu). U kasnijim vremenskim točkama, izračun ULT 95/95 nema snagu jer nema dovoljno raspoloživih vrijednosti za količinu rezidua po vremenskoj točki.

Iako dinoprost trometamin nema brojčano određen NDK, na temelju dobivenih podataka iz ispitivanja rezidua te u skladu sa smjernicom CVMP-a o reziduima na mjestu primjene injekcije (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ i smjernice CVMP-a o određivanju razdoblja karencije za jestiva tkiva³, CVMP smatra da je razdoblje karencije potrebno odrediti.

CVMP prihvaća da je mogućnost konzumacije tkiva s mjesta injekcije mala, jer su životinje liječene VMP-om Dinolytic/Lutalyse namijenjene za reprodukciju i ne šalju se rutinski na klanje. Dok se hitno klanje unutar 3 sata nakon primjene i neka istodobna nesreća ne smatraju realističnima, mogućnost klanja nakon 12 do 24 sata, kao što se navodi u odjeljku 2.3.7.1 smjernica VICH GL48², realistična je u slučaju nesreće tijekom / neposredno nakon primjene injekcije (najgori scenarij). Valja napomenuti da u nekoliko država članica goveda može usmrtiti veterinar na farmi zbog potrebe hitnog klanja. Nadalje, ti veterinarsko-medicinski proizvodi primjenjuju se u velikog broja životinja što povećava vjerojatnost da bi moglo doći do konzumacije tkiva s mjesta injekcije koja sadrže rezidue PGF_{2α}.

Vrijednost ADI temelji se na kontrakcijama uterusa što može biti vrlo bolno i predstavlja potencijalan ozbiljan rizik (pobačaj i prijevremeni porod) tijekom cijelog graviditeta u onim slučajevima kada već postoji opasnost od prijevremenog porođaja.

Uzimajući u obzir visoku varijabilnost apsorpcije djelatne tvari opaženu u različitim ispitivanjima deplecije rezidua tijekom prvih sati nakon injekcije, zbog velikog broja životinja koje se liječe svake godine i budući da je potrebno spriječiti rizik od izlaganja potrošača količinama rezidua iznad sigurne koncentracije, potrebno je odrediti odgovarajuće razdoblje karencije kako bi se spriječili mogući rizici za potrošača nakon oralnog unosa tkiva s mjesta primjene injekcije.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda sve dostupne podatke o depleciji rezidua za veterinarsko-medicinske proizvode Dinolytic 12,5 mg i 5 mg, otopine za injekciju i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove i preporuči razdoblja karencije za meso i iznutrice dobivene od liječenih goveda.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih veterinarsko-medicinskih proizvoda u goveda nije posebno procijenjena u okviru ovog arbitražnog postupka, veterinarsko-medicinski proizvodi koji se procjenjuju smatraju se učinkovitima u liječenju goveda zbog luteolitičkih učinaka uz uvjet da je prisutno aktivno žuto tijelo. Preporučena doza u svim indikacijama kod goveda iznosi 25 mg dinoprost po životinji.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljne životinje, sigurnost potrošača i rizik za okoliš za predmetne veterinarsko-medicinske proizvode nisu procijenjeni u ovom arbitražnom postupku.

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

Rizik je utvrđen s obzirom na odobrena razdoblja karencije za goveda (meso i iznutrice). Za neke veterinarsko-medicinske proizvode trenutno razdoblje karencije može biti nedovoljno da bi se omogućio pad količina rezidua dinoprost ispod utvrđene vrijednosti ADI u jestivim tkivima, što predstavlja rizik za potrošače u slučaju oralnog unosa tkiva s mjesta primjene injekcije dobivenog od goveda liječenih tim VMP-ovima.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

CVMP¹ je prethodno ocijenio dinoprost trometamin i iako se smatralo da NDK nije potreban, ustanovljena je vrijednost ADI od 0,83 µg/kg tjelesne težine (što odgovara 50 µg za osobu tjelesne težine od 60 kg).

Kako bi se zajamčila sigurnost potrošača koji konzumiraju prehrambene proizvode dobivene od životinja liječenih tim VMP-ovima te kako bi se rezidui nastali od dinoprost trometamina izlučili do vrijednosti ispod ADI, mora se omogućiti dovoljno vremena između liječenja i klanja životinje.

Na temelju ispitivanja o depleciji rezidua u tkivima goveda izračunato je razdoblje karencije za meso i iznutrice goveda od 2 dana za sve VMP-ove. To razdoblje karencije smatra se primjerenim za postizanje sigurnosti potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Uzimajući u obzir razloge za arbitražni postupak i dostupne podatke, CVMP smatra da razdoblje karencije za meso i iznutrice liječenih goveda trebalo bi izmijeniti kako je predloženo da bi se zajamčila sigurnost potrošača.

Ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinske proizvode Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml otopine za injekciju i pridružena imena te njegove generičke VMP-ove ostaje pozitivan uz preporučene izmjene informacija o VMP-u.

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označavanja i uputa o VMP-u

Budući da:

- na temelju dostupnih podataka o depleciji rezidua CVMP smatra da bi razdoblja karencije za meso i iznutrice liječenih goveda trebalo izmijeniti kako bi se zajamčila sigurnost potrošača;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan uz izmjene informacija o VMP-u;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml otopine za injekciju i pridruženih imena te njegovih generičkih VMP-ova koji su navedeni u Prilogu I., za koji su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava VMP-a, označavanja i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.11 Karencija(e)

Goveda:

Meso i iznutrice: 2 dana.

Označavanje

8. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 2 dana.

Uputa o VMP-u

10. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 2 dana.