

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, a célállatfajoknak,
az alkalmazási módoknak és az egyes tagállamokban a
forgalomba hozatali engedély jogosultjainak felsorolása**

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ausztria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Ausztria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Ausztria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Belgium	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Belgium	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Belgium	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Bulgária	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Bulgária	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Ciprus	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Cseh Köztársaság	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Cseh Köztársaság	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Cseh Köztársaság	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Dánia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Dánia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Egyesült Királyság	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Egyesült Királyság	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Egyesült Királyság	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Egyesült Királyság	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Észtország	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Észtország	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Észtország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Finnország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Finnország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Finnország	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Finnország	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Franciaország	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Franciaország	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Franciaország	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Franciaország	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Görögország	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Görögország	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Görögország	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Hollandia	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Hollandia	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Hollandia	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Hollandia	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Horvátország	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Horvátország	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Horvátország	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Írország	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Írország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Írország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Írország	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Izland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lengyelország	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Lengyelország	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lengyelország	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lengyelország	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lettország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lettország	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lettország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Lettország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Litvánia	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tírpalas galvijams	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Litvánia	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tírpalas galvijams, arkliams ir kiauléms	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Litvánia	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Litvánia	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tírpalas galvijams ir kiauléms	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasm arha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Magyarország	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Magyarország	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Magyarország	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Németország	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Németország	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Németország	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Németország	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Norvégia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Norvégia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Olaszország	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Olaszország	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Olaszország	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Olaszország	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Portugália	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Portugália	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Portugália	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Románia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Románia	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Románia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Spanyolország	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	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Spanyolország	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Spanyolország	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	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Spanyolország	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Svédország	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Svédország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Svédország	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Svédország	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Szlovákia	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Szlovákia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Szlovákia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Szlovénia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoproszt	12.5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris
Szlovénia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

EU-/EGT-tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultjai	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Szlovénia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoproszt	5 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Intramuszkuláris

II. melléklet

**Tudományos következtetések és az állatgyógyászati
készítmény jellemzőinek összefoglalóját érintő módosítások
indoklása**

A Dinolytic 12,5 mg/ml és 5 mg/ml oldatos injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

Az állatgyógyászati Dinolytic és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik oldatos injekciók, amelyek milliliterenként 12,5 mg vagy 5 mg dinoprosztot tartalmaznak (dinoproszt-trometamin formájában). A dinoproszt-trometamin az F_{2α} proszttaglandin (PGF_{2α}) szintetikus analógja, amelyet szarvasmarhákban luteolitikus és/vagy oxitocikus hatásai miatt alkalmaznak. Ez a hatóanyag csak aktív corpus luteum esetén hatásos.

Az ajánlott adag szarvasmarhákban minden javallatban 25 mg dinoproszt állatonként (ez 2 ml 12,5 mg/ml koncentrációjú, illetve 5 ml 5 mg/ml koncentrációjú készítménynek felel meg).

Decentralizált eljárás keretében a 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése alapján forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, vagyis generikus kérelmet nyújtottak be az „Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhákban” állatgyógyászati készítmény vonatkozásában, amelyben Hollandia szerepelt referencia-tagállamként (NL/V/0256/001/DC). A referenciakészítmény a Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, amelyet a Zoetis hozott forgalomba, és 2015-ben engedélyezték nemzeti eljárás keretében különböző tagállamokban, az 5 mg/ml hatáserősséggel 1986-ban regisztrált Dinolytic készítmények eredeti teljes dokumentációjának közvetlen kiterjesztéseként.

A fent említett decentralizált eljárás során, jöllehet az „Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák számára” és a referenciakészítmény közötti biológiai egyenértékűséget elfogadták, Franciaország és más tagállamok nem érték egyet a szarvasmarhákra vonatkozó nulla napos ételmezés-egészségügyi várakozási idővel (hús és belsőségek). A dinoproszt-trometamin hatóanyag „nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre (MRL)” státuszú, de a CVMP korábban meghatározott egy elfogadható napi bevitelt (ADI): 0,83 µg dinoproszt/ttkg (ez 50 µg-nak felel meg egy 60 kg testtömegű személynél)¹. 0,3 kg-os húsfogyasztást feltételezve (az injekció beadási helyét körülvevő izom esetén) ez 167 µg/izom-kg maximális megengedett szintnek felel meg. A maximális megengedett szint feletti maradékanyag-szintet figyeltek meg 24 órával a kezelés után egy maradékanyag-kiürülési vizsgálatban. Franciaország úgy ítélte meg, hogy az összes rendelkezésre álló információ alapján a nulla napos ételmezés-egészségügyi várakozási idő valószínűleg nem elegendő a fogyasztók biztonságának biztosításához.

Ezenfelül megjegyezték, hogy a fentivel azonos hatáserősségű (12,5 mg/ml, illetve 5 mg/ml) állatgyógyászati készítmények esetében, amelyek forgalomba hozatali engedélyének jogosultja a Zoetis, az Európai Unió tagállamai különböző ételmezés-egészségügyi várakozási időket állapítottak meg a szarvasmarhahúsra és -belsőségre vonatkozóan, nulla és három nap között.

Franciaország úgy ítélte meg, hogy az Unióban a fogyasztók biztonságát szolgálja, ha felülvizsgálják a szarvasmarhahúsra és -belsőségre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási időket megfelelőségét, és az ügyet az állatgyógyászati készítmények bizottsága (CVMP) elé utalta.

Ezért 2019. szeptember 3-án Franciaország a 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti eljárást kezdeményezett a szarvasmarhákban intramuszkuláris alkalmazásra szánt oldatos injekcióként alkalmazott Dinolytic és kapcsolódó nevek, illetve azok generikus készítményei tekintetében, amelyek 12,5 mg és 5 mg dinoprosztot tartalmaznak milliliterenként. Felkérték a CVMP-t, hogy vizsgálja meg a

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

maradékanyag-kiürülésre vonatkozóan rendelkezésre álló összes adatot, és tegyen javaslatot az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre a kezelt szarvasmarhákból származó hús és belsőség esetén.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatok

Benyújtották a Zoetis által végzett különböző vizsgálatokban alkalmazott készítmények összetételét, valamint a Ceva Santé Animale által regisztrált készítmények összetételét. Mivel a készítmények nagyon hasonlóak, a CVMP úgy ítélte meg, hogy azonos élelmezés-egészségügyi várakozási idő alkalmazható a jelen beterjesztési eljárásban érintett összes állatgyógyászati készítményre.

Hét, szarvasmarhával végzett maradékanyag-vizsgálatot bocsátottak a Bizottság rendelkezésére. Két vizsgálatot radioaktív izotóppal jelzett dinoproszt oldattal (PGF_{2α}) végeztek. Öt vizsgálatot végeztek Lutalyse 5 mg/ml készítménnyel, amely ugyanaz a készítmény, mint a Dinolytic 5 mg/ml, amelyek közül két vizsgálat megfelelt a helyes laboratóriumi gyakorlatnak (GLP).

Öt vizsgálatot 1982 előtt végeztek; a GLP-nek megfelelő két vizsgálatot 2007-ben és 2009-ben végeztek (mindkettőről 2009-ben számoltak be).

A dinoproszt-trometamint intramuszkulárisan, 25 mg-os adagban alkalmazták állatonként (a javasolt adag), kivéve a radioaktív izotóppal jelzett dinoproszt-trometaminnal végzett 2 vizsgálatot, amelyek kizárólag informatívnak tekinthetők.

A dinoproszt-trometamin maradékanyagait radioaktív módszerrel (2 vizsgálat: 1976 és 1977), radioimmunoassay (RIA) módszerrel (3 vizsgálat: 1978, 1979 és 1982), enzimhez kapcsolódó immunassay (ELISA) módszerrel (1 vizsgálat: 2007-ben végezték és 2009 januárjában jelentették) vagy folyékony kromatográfiás-tömegspektrometriával (LC-MS) (1 vizsgálat: 2009. április) mérték.

Továbbá benyújtottak egy, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő, 5 mg/ml-es és 12,5 mg/ml-es Lutalyse készítménnyel végzett *in vivo* bioekvivalencia vizsgálatot, valamint a 12,5 mg/ml Lutalyse készítménnyel végzett, a GLP-nek megfelelő tolerancia vizsgálatot. Mindkét vizsgálatban 25 mg dinoprosztot alkalmaztak intramuszkulárisan.

MRL státusz

Mivel a dinoproszt-trometamin hatóanyag „nincs szükség maximális maradékanyag-határértékre (MRL-re)” státuszú, az elfogadható napi beviteli (ADI) értéket referenciaértékként alkalmazzák. A CVMP 0,83 µg/ttkg-os ADI értéket állapított meg (amely egy 60 kg-os személy esetében 50 µg-nak felel meg¹).

A CVMP MRL összefoglaló jelentése szerint¹ a dinoproszt-trometamin felezési ideje rendkívül rövid, csupán néhány perc; a májon és/vagy a tüdőn történő egy vagy két áthaladás után szinte teljesen kiürült, és naponta ismételt injekciónál nem észlelték, hogy a dinoproszt, illetve a maradékanyagai felhalmozódtak volna a vérben. Ezért az élelmezés-egészségügyi várakozási idők felmérésekor csak az injekció beadásának helyét körülvevő szöveteket vették figyelembe.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározásához 167 µg/kg-os határértéket írtak elő az injekció beadási helyén, a személyenként 50 µg-os elfogadható napi bevitel alapján és az injekció beadásának helyéről származó 300 g izomszövet elfogyasztását feltételezve (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Maradékanyag-kiürülési adatok szarvasmarha hús és belsőség esetén

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta két, a GLP-nek nem megfelelő maradékanyag-vizsgálat adatait, amelyeket ^3H -PGF_{2α} oldattal végeztek 1976-ban, illetve 1977-ben. A készítményt mindkét vizsgálatban kétszer, 11 napos különbséggel, intramuszkuláris úton adták be az ajánlott dózisonál (25 mg állatonként) kissé alacsonyabb dózisban egy szarvasmarhának.

A CVMP ezt a két korábbi maradékanyag-vizsgálatot csupán informatívnak tekintette, mert nem a jelenlegi előírások szerint végezték azokat, és a róluk szóló jelentések sem teljes körűek.

A Zoetis benyújtotta egy olyan maradékanyag-kiürülési vizsgálat adatait is, amelyet a „Pronalgon F oldatos injekció állatok számára” készítménnyel végeztek 1982-ben, és amely a forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint megfelel az 5 mg/ml Lutalyse készítménynek.

Tizenkét állatot egyszeri intramuszkuláris injekcióval kezeltek 25 mg PGF_{2α} adagban, és az állatokat 12, 24, 48, illetve 72 órával a kezelés után levágták. Az izmokat, májat, vesét, zsírt, vékonybelet, szívet és az injekció beadásának helyét RIA módszerrel elemezték. Az ehetsz szövetek között a PGF_{2α} maradékanyagok az injekció beadásának helyén voltak a legmagasabbak 12 órával a kezelés után, és meghaladták a maximális megengedett 167 µg/kg szintet. 24 óra elteltével minden egyes állatban a PGF_{2α} maradékanyagok az injekció beadásának helyén is már 167 µg/kg alatt voltak.

A CVMP úgy vélte, hogy ebből a maradékanyag-kiürülési vizsgálatból nem állapítható meg megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási idő. A vizsgálatban néhány hiányosság mutatható ki (a GLP státusz nincs meghatározva, a levágási időpontokénti állatok száma és az injekció helyén a mintavételi eljárások nem felelnek meg a VICH GL48² ajánlásoknak, továbbá nem ismert az elemzés előtti tárolás időtartama és a PGF_{2α} fagyasztott szövetmintákban való stabilitása). Ennek ellenére ez a vizsgálat is alátámasztja az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását, mivel jól szemlélteti a maradékanyagok általánosan gyors kiürülését és az egyedek között mutatózó jelentős eltéréseket a szarvasmarhák kiürülési kinetikájában.

A Zoetis két, a GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálat adatait nyújtotta be.

Az egyik vizsgálatot 2009-ben kontrollált intravaginális hatóanyag-felszabadulású (CIDR) készítménnyel (1,94 g progeszteron/eszköz) és Lutalyse 5 mg/ml készítménnyel végezték. A készítményt egyszeri intramuszkuláris injekció formájában adták be 25 szarvasmarhának, 25 mg PGF_{2α} adagban. Ezen 25 állat közül 13 állatot kezeltek egy CIDR készítménnyel 7 nappal a dinoproszt alkalmazása előtt.

Az állatokat a CIDR készítmény eltávolítása és a dinoproszt alkalmazása után körülbelül 10 órával vágták le. Az injekció beadási helyét LC-MS módszerrel elemezték.

A PGF_{2α} injekció beadása után 10 órával a maradékanyagok szintje az injekció beadási helyén nagyon változó volt a következő tartományokban: 2,29–497 µg/kg (CIDR + Lutalyse csoport), illetve 2,04–2620 µg/kg (Lutalyse csoport). Összefoglalva, a beadás után 10 órával az injekció helyén a PGF_{2α} maradékanyagok szintje 25 állat közül 6 állatnál meghaladta a maximális megengedett 167 µg/kg szintet.

A CVMP ezt a maradékanyag-vizsgálatot csupán informatívnak tekintette, mert hiányosságok mutathatók ki a vizsgálatl kapcsolatan. Az injekció beadási helyéről történő mintavétel nem felel meg a VICH GL48 ajánlásainak². Bár az injekció beadási helyén lévő mintamagok tömege összhangban van az iránymutatással, a környező szövetekből nem gyűjtöttek ± 300 g-ot. Így nem biztosítható, hogy a gyűjtött minták azon régióból származó szövetmintákat képviselnek, ahol a

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](#)

maximális maradékanyag-koncentráció található. Nem ismert a szövetminták tárolásának időtartama az elemzés előtt és a PGF_{2α} fagyasztott szövetekben való stabilitása sem. Ráadásul, az egyetlen vágási időpontban (10 óra) egyes maradékanyagok meghaladják a maximális megengedett 167 µg/kg szintet, ezért ebből a vizsgálatból nem lehet megbízható élelmezés-egészségügyi várakozási időt megállapítani. A vizsgálat azonban jól mutatja, milyen jelentős eltérések vannak az egyedek között a tekintetben, hogy a maradékanyagok milyen gyorsasággal ürülnek ki az injekció beadásának helyéről.

Egy másik, a GLP-nek megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatot végeztek 2007-ben Lutalyse 5 mg/ml készítménnyel, amelyről 2009 januárjában számoltak be. Tizenkét szarvasmarhát osztottak be 3 csoportba, mindegyikben 4 állattal, és 25 mg PGF_{2α} dózist adtak nekik két intramuszkuláris injekcióban, 12 óra különbséggel. Az állatok az ajánlott dózis kétszeresét kapták, amely várhatóan nem befolyásolja az injekció beadásának helyén a kiürülési eredményeket, ami az adott vizsgálat célja. A T01, T02 és T03 csoportban az állatokat az első injekció után 24, 48, illetve 72 óra elteltével ölték le, és mindkét injekció beadási helyét begyűjtötték elemzés céljából. Ily módon a T01 csoportban a kezeléstől számítva 12 és 24 órával későbbi adatokat, a T02 csoportban 36 és 48 órával későbbi adatokat, míg a T03 csoportban 60 és 72 órával későbbi adatokat tudtak gyűjteni. Validált ELISA módszert alkalmaztak a PGF_{2α} koncentrációjának meghatározására az injekció helyén és a közvetlen környező szövetekben. Az injekció beadási helyéről vett minták tömege összhangban van a VICH GL48 ajánlásokkal². Az egyes assay lefutások nem mindegyike felelt meg a protokollban előírt – a pontosságra és a precizításra vonatkozó – validálási kritériumoknak. Az elfogadott lefutások alapján elegendő adat állt azonban rendelkezésre a PGF_{2α} kiürülési profiljának meghatározásához az injekció beadásának helyén.

A validált eredmények alapján a PGF_{2α} maradékanyagok a 4-ből 2 injekciós helyen 12 óra elteltével is magasabbak voltak a maximálisan megengedett 167 µg/kg szintnél (245 és 647 µg/kg). 24 óra elteltével a PGF_{2α} maradékanyagok (8,01, 9,36, 12,6 és 17,5 µg/kg) mind a négy állatban a határérték alatt voltak. 36 és 48 óra elteltével 4 minta közül csak egy PGF_{2α} maradékanyag-értéket validáltak, és az 167 µg/kg alatt volt. A többi nem validált eredmény szintén 167 µg/kg alatt volt. 60 óra elteltével a 4 nem validált eredmény (max. 13,9 µg/kg) 167 µg/kg alatt volt. Összefoglalva, a beadás után 24 órával volt az első olyan időpont, amikor a PGF_{2α} maradékanyagok az injekció helyén a maximálisan megengedett 167 µg/kg szint alatt voltak.

A CVMP úgy vélte, hogy ez a vizsgálat kulcsfontosságú az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásában. Egyes hiányosságok (a hatóanyag stabilitása a fagyasztott mintákban, a legtöbb egyed esetében a 24 órás mintákon túli további időpontokban történő elemzés elmaradása) azonban szükségessé teszik a rendelkezésre álló többi vizsgálat figyelembe vételét is, amely vizsgálatok az egyedek közötti nagyfokú eltérésekre utalnak, így előfordulhat, hogy egyes minták a 167 µg/kg-os küszöbérték feletti maradékanyagokat tartalmaznak.

A statisztikai módszer nem alkalmazható a 36 órás és 48 órás időpontban, ugyanis nem volt elegendő validált maradékanyag-koncentráció. A bizottság úgy vélte, hogy a GLP-nek megfelelő jelen maradékanyag-vizsgálatból 48 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehet meghatározni, vagyis 24 óra plusz 30%-os biztonsági ráhagyás (a félkvantitatív elemzési módszer alapján, az utolsó időpontokban validált eredmények nélkül és az egyes egyedeknél nagy eltérésekkel a 12 órás időpontban), a CVMP-nek az emberi fogyasztásra szánt szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló iránymutatása (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³ szerint.

A CVMP két további vizsgálatot is figyelembe vett, amelyek szerepeltek az MRL értékelésben.

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

Az egyik vizsgálatot 1978-ban végezték a Lutalyse 5 mg/ml készítménnyel, tizenkét kezelt állattal (4 állat/kezelési csoport) és egy 6 állatból álló kontrollcsoporttal. Tizenkét szarvasmarhát 25 mg dinoproszt egyszeri intramuszkuláris injekcióval kezeltek.

Az állatokat a kezelés után 24, 48, illetve 72 órával vágták le, és az injekció beadásának helyét (100 g) RIA módszerrel elemezték. 24 órával a PGF_{2α} injekció beadása után az injekció beadási helyén a maradékanyagok a 6,1–198,1 µg/kg (Lutalyse-csoport), illetve az 1,2–2,9 µg/kg (kontrollcsoport) tartományban voltak, ami az egyedek közti jelentős variabilitást mutatja. Az injekció beadási helyén mért maradékanyag-értékek az injekció beadása után 48 órával visszatértek a kiindulási szintre.

Egy állatban az injekció beadási helyén a maradékanyag-szint 24 órával a beadás után 198,1 µg/kg volt, és ezért az adott állatból származó, az injekciós helyet magába foglaló szövet elfogyasztása meghaladná a maximális megengedett 167 µg/kg szintet. A beadás után 48 órával a maradékanyag mind a 4 állatban 167 µg/kg alatt volt. A CVMP-nek az emberi fogyasztásra alkalmas szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló iránymutatása³ szerint a statisztikai módszer 38,25 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt adna, amelyet 48 órára kerekítenek fel. A variancia homogenitása azonban nem teljesül, ami várható lenne az injekciós maradékanyagok esetében a beadáshoz ennyire közeli időpontokban.

A CVMP arra a véleményre jutott, hogy ez a maradékanyag vizsgálat alátámasztja az ismereteket, de nem döntő jelentőségű, mivel bizonyos hiányosságokat mutat (a PGF_{2α} maradékanyagokat csak az injekció helyén mérték, a beadási helyről történő mintavétel nem felelt meg a VICH GL48 ajánlásainak², valamint nem ismert a PGF_{2α} stabilitása az elemzés előtt lefagyasztott szövetmintákban). Ennek ellenére a legalább 48 órás élelmezés-egészségügyi várakozási idő alátámasztó vizsgálat eredményeit figyelembe kell venni az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásához.

Az MRL dokumentációban szereplő második maradékanyag-vizsgálatot 1979-ben végezték 5 mg/ml Lutalyse készítménnyel. Hat szarvasmarhát 25 mg dinoproszt egyszeri intramuszkuláris injekcióval kezeltek. Az állatokat a kezelés után 24, 48, illetve 72 órával vágták le, majd az injekció beadásának helyéről és a máshonnan származó izomzatot RIA segítségével elemezték. 24 órával a Lutalyse 5 mg/ml beadása után az injekció helyén a maradékanyag-szint a maximális megengedett 167 µg/kg szint alatt volt.

A CVMP úgy véli, hogy ez a régi maradékanyag-vizsgálat csupán informatív, mivel olyan hiányosságok mutathatók ki, mint például az állatok száma, az injekció beadási helyéről történő mintavétel és a maradékanyagok stabilitása.

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározása

Összességében a vizsgálatok azt mutatják, hogy az injekció beadásának helyén a maradékanyagok szintje a kezelés után 24 órán belül a maximális megengedett 167 µg/kg szintnél magasabb. Néhány vizsgálat (1982, 2009. április) arra mutatott rá, hogy az egyedek között jelentős variabilitás figyelhető meg a hatóanyag felszívódásában, eloszlásában és kiürülésében az injekció beadását követő akár 48 órán keresztül. 24 óra elteltével a maradékanyag-értékek minden vizsgálatban a maximális megengedett 167 µg/kg szint alatt voltak, kivéve egy 1978-ban végzett vizsgálatot, ahol az egyik minta 198,1 µg/kg koncentrációt mutatott, tehát magasabbat, mint az injekció beadása után 24 órával mért maximális megengedett határérték. A 48 órával a kezelés után elemzett mintákban az injekció beadási helyén lévő maradékanyagok mindig ezen határérték alatt voltak.

A (2007-ben végzett és 2009 januárjában jelentett) pivotális vizsgálat, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott egyéb vizsgálatok, valamint az MRL dokumentációból származó egyéb vizsgálatok alapján 48 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg. A javaslat az alábbi tényeket veszi figyelembe:

- a Zoetis által végzett 2009. januári, GLP-nek megfelelő vizsgálatban az injekció beadása után 24 órával nem észleltek – az ADI-ból kiszámolt – 167 µg/kg határérték feletti maradékanyagokat;
- az egyedek közötti jelentős variabilitás miatt (1982-es és 2009. áprilisi vizsgálatok alapján) 30%-os biztonsági ráhagyást kell alkalmazni.
- az MRL dokumentációból származó egyik vizsgálatban (1978), 24 órával a beadás után az injekció beadása helyén egyetlen állatnál találtak az ADI-ból számított 167 µg/kg határérték feletti szintű maradékanyagokat (198,1 µg/kg). A CVMP-nek az emberi fogyasztásra szánt szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítására vonatkozó iránymutatása³ szerint az alternatív módszer 48 óra + biztonsági ráhagyás időtartamban határozná meg az élelmezés-egészségügyi várakozási időt, ami 3 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezne. Mindazonáltal a CVMP úgy ítélte meg, hogy ezt a biztonsági ráhagyást már nem kell hozzáadni a 48 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időhöz, mivel 24 óra elteltével csak egyetlen esetben haladta meg a szint a 167 µg/kg-os határértéket és az sem sokkal, továbbá az injekció beadási helyéről kiindulva a felezési idő kb. 2 óra.

Ezenfelül mind az emberi felhasználásra szánt szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározására vonatkozó CVMP irányelvben³ leírt statisztikai módszer, mind a „biztonságos koncentráció fejésként (SCPM) módszer” által ösztönzött és a 95/95 megengedhető felső határértéken (UTL) alapuló statisztikai megközelítés alátámasztja a 48 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt, amikor a jelen vizsgálat eredményeire alkalmazzák;

- a rendelkezésre álló vizsgálatok azt mutatják, hogy az injekció beadási helyén a maradékanyag-szint 48 óra elteltével jóval a 167 µg/kg határérték alatt van, míg korábbi időpontokban – 10 és 12 óra elteltével – a maradékanyagok szintje rendkívül változó az egyedek között, és meghaladja a maximális megengedett 167 µg/kg értéket. A vizsgálatokra alkalmazott UTL 95/95 (hasonló statisztikai megközelítés, mint a tej esetében alkalmazott SCPM-módszer) jóval a 167 µg/kg határérték felett van 10 óra elteltével (25 egyedi maradékanyag-értékkel a 10 órás időpontban). A későbbi időpontokban az UTL 95/95 számításnak nincs statisztikai ereje, mivel nincs elegendő maradékanyag-érték az egyes időpontokban.

Bár a dinoproszt-trometamin számszerű MRL-lel nem rendelkezik, a CVMP úgy vélte, hogy a benyújtott maradékanyag-vizsgálatok adatai alapján, valamint a CVMP-nek az injekció beadási helyén mérhető maradékanyag-szintekre vonatkozó iránymutatása (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ és a CVMP-nek az emberi fogyasztásra alkalmas szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározásáról szóló iránymutatása³ alapján élelmezés-egészségügyi várakozási idő szükséges.

A CVMP elismerte, hogy az injekció beadási helyéről származó szövet elfogyasztása ritka esemény, ugyanis a Dinolytic/Lutalyse készítménnyel kezelt állatok reprodukcióra szolgálnak, és általában nem vágják le őket. Míg a beadás után 3 órán belül történő sürgősségi levágás és az egyidejűleg bekövetkező baleset nem tekinthető reálisnak, a VICH GL48² pont 2.3.7.1. pontja értelmében a 12–24 órán belüli levágás lehetősége reális lehet a beadás alatt/közvetlenül azután bekövetkező baleset esetén (legrosszabb eset). Megjegyzendő, hogy számos tagállamban a szarvasmarhát az állatorvos leölheti a gazdaságban sürgősségi vágási okok miatt. Ezenfelül ezeket az állatgyógyászati készítményeket nagyszámú állatnál alkalmazzák, ami fokozza annak valószínűségét, hogy a PGF_{2α} maradványokat tartalmazó beadási helyekről származó szövetek esetleg fogyasztásra kerülnek.

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

Az ADI megállapítása a méhösszehúzódságokon alapul, amelyek nagyon fájdalmasak lehetnek, és potenciális súlyos (vetelési és koraszülési) kockázatot jelentenek a terhesség teljes ideje alatt azokban az esetekben, amikor a terhesség során már eleve fennáll a koraszülés veszélye.

Figyelembe véve a hatóanyag felszívódásának nagy variabilitását az injekció beadása utáni korai órákban a különböző maradékanyag-kiürülési vizsgálatokban, továbbá az évente kezelt állatok nagy számát, és mivel meg kell előzni, hogy a fogyasztók a biztonságos koncentrációt meghaladó maradékanyag-szinteknek legyenek kitéve, szükség van egy megfelelő ételmezés-egészségügyi várakozási időre, hogy megelőzhető legyenek a kockázatok a fogyasztókra nézve a beadás helyéről származó szövet szájon át történő elfogyasztását követően.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

Felkérték a CVMP-t, hogy tekintse át a Dinolytic 12,5 mg és 5 mg állatgyógyászati oldatos injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik esetében rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatokat, és javasoljon megfelelő ételmezés-egészségügyi várakozási időt a kezelt szarvasmarhából származó húsról és belsőségre vonatkozóan.

Az előnyök értékelése

Bár a készítmények hatásosságát szarvasmarhánál nem vizsgálták célzottan a jelen betérjesztés részeként, az értékelés alatt álló készítményeket – luteolitikus hatásuk révén – hatékonynak tartják szarvasmarhák esetében, amennyiben aktív corpus luteum van jelen. Az ajánlott adag szarvasmarhánál minden javallatban 25 mg dinoproszt állatonként.

Kockázatértékelés

A jelen betérjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, a fogyasztók biztonságát, valamint a környezeti kockázatot.

A szarvasmarhákra vonatkozóan engedélyezett ételmezés-egészségügyi várakozási idők (hús és belsőség) időtartamát illetően kockázatot azonosítottak. Egyes állatgyógyászati készítmények esetében a jelenlegi ételmezés-egészségügyi várakozási idő elégtelen lehet ahhoz, hogy a dinoproszt maradékanyagok az ehhez szövetekben az elfogadott ADI alá csökkenjenek, ezáltal kockázatot jelent a fogyasztók számára az említett termékekkel kezelt szarvasmarhából, a beadás helyéről származó szövet elfogyasztása.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A CVMP korábban értékelte¹ a dinoproszt-trometamint, és bár úgy vélték, hogy nincs szükség MRL-re, 0,83 µg/ttkg szintet határoztak meg elfogadható napi beviteli (ADI) értéként (ami egy 60 kg testtömegű személy esetében 50 µg-nak felel meg).

A fogyasztók biztonságának biztosítása érdekében az ezekkel a termékkel kezelt állatokból származó élelmiszerek és élelmiszertermékek vonatkozásában, annak érdekében, hogy a dinoproszt-trometaminból származó maradékanyag az ADI alá csökkenjen, a kezelés és a levágás között elegendő időt kell hagyni.

A szarvasmarha-szövetekben végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálatok alapján a szarvasmarhahúsról és -belsőségre vonatkozóan 2 napos ételmezés-egészségügyi várakozási időt határoztak meg minden érintett készítményre nézve. Ezeket az ételmezés-egészségügyi várakozási időket megfelelőnek tartották a fogyasztók biztonságának szavatolására.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A betérjesztés indoklásának és a rendelkezésre álló adatoknak a figyelembe vételével a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból származó húsról és belsőségre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási időket a javasoltak megfelelően módosítani kell.

Az állatgyógyászati Dinolytic 12,5 mg/ml és 5 mg/ml oldatos injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik általános előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben foganatosítják a terméktájékoztató javasolt változtatásait.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján a CVMP úgy ítélte meg, hogy a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében a kezelt szarvasmarhákból származó húsról és belsőségre vonatkozó ételmezés-egészségügyi várakozási időket módosítani kell.
- A CVMP úgy vélte, hogy a jelen betérjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett.

A CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Dinolytic 12,5 mg/ml és 5 mg/ml oldatos injekció és kapcsolódó nevek, illetve generikus készítményeik forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója,
a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek
módosításai**

A készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 2 nap.

Címkeszöveg

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)
--

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 2 nap.

Használati utasítás

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Szarvasmarha:

Hús és belsőség: 2 nap.