

Viðauki I

**Nafnalisti, lyfjaform, styrkleiki lyfjavara til dýralækninga,
dýrategundir, íkomuleið, markaðsleyfishafar í
aðildarríkjunum**

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Austurríki	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Austurríki	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Austurríki	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Belgía	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Belgía	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Belgía	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Bretland	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Bretland	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Bretland	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Bretland	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Búlgaría	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Búlgaría	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Danmörk	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Danmörk	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Eistland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Eistland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Eistland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Finnland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Finnland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Finnland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Finnland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Frakkland	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Frakkland	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Frakkland	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Frakkland	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Grikkland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Grikkland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Grikkland	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Holland	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Holland	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Holland	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Holland	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Írland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Írland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Írland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Írland	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ísland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ítalía	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ítalía	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ítalía	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ítalía	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Króatía	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Króatía	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Króatía	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Kýpur	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Lettland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Lettland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Litháen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Litháen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Litháen	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Litháen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Lúxemborg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Lúxemborg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Lúxemborg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Noregur	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Noregur	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Portúgal	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Portúgal	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Portúgal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Pólland	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Pólland	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Pólland	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Pólland	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Rúmenía	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Rúmenía	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Rúmenía	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Slóvakía	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Slóvakía	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Slóvakía	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Slóvenía	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Slóvenía	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Slóvenía	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Spánn	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	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Spánn	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Spánn	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	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Spánn	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Svíþjóð	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Svíþjóð	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Svíþjóð	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Svíþjóð	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Tékkland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Tékkland	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Tékkland	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ungverjaland	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Aðildarríki ESB/EES	Markaðsleyfishafar	Nafn	INN	Styrkleiki	Lyfjaform	Dýrateg undir	Íkomuleið
Ungverjaland	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Ungverjaland	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Þýskaland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Þýskaland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dínóprost	12.5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Þýskaland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva
Þýskaland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dínóprost	5 mg/ml	Stungulyf, lausn	Nautgripir	Í vöðva

Viðauki II

Vísindaleg niðurstaða og grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum vöru

Heildaryfirlit yfir vísindalegt mat á Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml stungulyf, lausn og tengdum heitum og almennum slíkum vörum (sjá viðauka I)

1. Inngangur

Dýralyflækningavörurnar Dinolytic og tengd nöfn ásamt almennum slíkum vörum eru stungulyf, lausnir og innihalda 12,5 mg og 5 mg af dínóprosti (eins og dínóprost trómepamín) í ml. Dínóprost trómepamín er hliðstæða prostaglandín F_{2α} (PGF_{2α}) sem notað er í nautgripi vegna mjólkurleysandi og/eða mjaltavaka áhrifa. Efnið er aðeins áhrifaríkt vegna virks gulbús.

Fyrir nautgripi er mælt með 25 mg skammti af dínóprosti fyrir hvert dýr í öllum tilvikum (samsvarar 2 ml af 12,5 mg/ml vörunum og 5 ml af 5 mg/ml vörunum).

Umsókn var lögð fram undir grein 13(1) í Tilskipun 2001/82/EC, þ.e. almenn umsókn um markaðsleyfi undir sjálfstæðu leyfi fyrir lyfjavörur til dýralækninga Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi með Holland sem aðildarríki tilvísunar (NL/V/0256/001/DC). Tilvísunarvaran er Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, markaðssett af Zoetis og leyft undir landsferli í ýmsum aðildarríkjum síðan 2015 sem framhaldslínu upprunalegu heildarskýrslu Dinolytic vara sem skráð var með styrkleika upp á 5 mg/ml síðan 1986.

Á meðan á fyrrnefndu sjálfstæðu ferli, þrátt fyrir að lífjafngildi milli Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml stungulyf, lausnar í nautgripi og tilvísunarvörunnar hafi verið samþykkt, voru Frakkar og önnur aðildarríki ósammála núll daga biðtíma til afurðanýtingar fyrir nautgripi (kjöt og innmat). Virka efnið dínóprost trómepamín er með stöðuna „ekki hámarksgildi leifa (e. no maximum residue limit, MRL)“ en samþykkt dagleg neysla (e. acceptable daily intake, ADI) af 0.83 µg af dínóprosti pr. kg af líkamsþyngd (e. body weight, bw) (samsvarar 50 µg fyrir 60 kg manneskju) hefur áður verið sett á af CVMP¹. Þegar neyslan er á 0,3 kg vöðva (sprautusvæði), samsvarar það hámarks leyfilegum styrkleika upp á 167 µg/kg af vöðva. Mörk leifa yfir leyfðu hámarki voru skoðuð með leifafyrningarrannsókn 24 klukkustundum eftir meðferð. Frakkar töldu að aðgengilegar heildarupplýsingar hafi sýnt að núll daga biðtími til afurðanýtingar sé líklega ekki nægjanlegur til að tryggja öryggi neytenda.

Til viðbótar hefur verið tekið fram að fyrir lyfjavörur til dýralækninga af sama styrkleika (12,5 mg/ml og 5 mg/ml) og markaðsleyfishafann (e. Marketing authorisation holder, MAH) Zoetis hafa aðildarríki ESB komið á mismunandi biðtíma til afurðanýtingar vegna nautakjöts og innmatar, þ.e. á milli núll og þriggja daga.

Frakkar töldu að það væru hagsmunir neytendaverndar í ESB að endurskoða hversu fullnægjandi biðtími til afurðanýtingar fyrir nautakjöt og innmat sé og vísuðu málinu til nefndar um lyfjavörur í dýralækningum (CVMP).

Þann 3. september 2019 hófu Frakkar þar af leiðandi ferli undir 35. grein tilskipunar 2001/82/EC fyrir Dinolytic lyfjavörur til dýralækninga og tengdra nafna og almennra slíkra vara sem innihalda 12,5 mg og 5 mg af dínóprost pr. ml, sem kynnt er sem stungulyf, lausnir í vöðva í nautgripum. Óskað var eftir því að CVMP myndi endurskoða öll aðgengileg gögn um brotthvarf leifa og þann biðtíma til afurðanýtingar sem mælt er með vegna kjöts og innmatar sem nýttur er úr nautgripum sem hafa verið til meðferðar.

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

2. Umræða um tiltæk gögn

Gögn sem MAH hafa veitt

Samsetning vara sem notaðar hafa verið í mismunandi rannsóknum sem Zoetis stóð fyrir hafa verið gerðar aðgengilegar ásamt samsetningu vara sem skráðar hafa verið af Ceva Santé Animale. Þar sem samsetningarnar voru mjög svipaðar taldi CVMP að almennur biðtími til afurðarnýtingar ætti að gilda fyrir allar lyfjavörur til dýralækninga sem voru hluti af þessu tilvísanaferli.

Sjö leifarannsóknir í nautgripum voru gerðar aðgengilegar nefndinni. Tvær rannsóknir voru gerðar með lausn úr geislamerktu dínóprosti (PGF_{2α}). Fimm rannsóknir voru gerðar með Lutalyse 5 mg/ml sem er sama vara og Dinolytic 5 mg/ml, þar sem tvær stóðust reglufylgni við góðar starfsvenjur við rannsóknir (e. Good Laboratory Practise, GLP).

Fimm rannsóknir voru gerðar fyrir 1982 og tvær á árunum 2007 og 2009 (báðar gefnar út 2009) sem stóðust reglufylgni við góðar starfsvenjur við rannsóknir.

25 mg af dínóprost trómeþamín var gefið í vöðva hvers dýrs (ráðlagður skammtur), nema í þeim tveimur rannsóknum sem gerðar voru með geislamerktu dínóprost trómeþamíni sem voru aðeins ætlaðar til upplýsinga.

Leifar af dínóprost trómeþamíni voru mældar annað hvort með geislavirkni (tvær rannsóknir, árin 1976 og 1977) með geislaónæmismælingu (e. radioimmunoassay, RIA) (þrjár rannsóknir árin 1978, 1979 og 1982) með ensímatengdri ónæmismælingu (e. enzyme linked immunoassay, ELISA) (ein rannsókn var gerð árið 2007 og birt í janúar 2009) eða með vökva litritunar massagreiningu (e. liquid chromatography–mass spectrometry, LC-MC) (ein rannsókn í apríl 2009).

Einnig var ein lífjafngildisrannsókn gerð sem stóðst reglufylgni við góðar starfsvenjur við rannsóknir (GLP) í lifandi veru með Lutalyse 5 mg/ml og Lutalyse 12,5 mg/ml og ein sem stóðst reglufylgni við góðar starfsvenjur við rannsóknir (GLP) þólrannsókn með Lutalyse 12,5 mg/ml. Í báðum rannsóknunum var 25 mg skammtur af dínóprosti gefinn í vöðva.

MRL staða

Þar sem virka efnið dínóprost trómeþamín er með stöðuna „ekki krafist MRL“ er ADI gildi notað sem tilvísunargildi. ADI með 0,83 µg pr. kg af líkamsþyngd (samsvarar 50 µg fyrir 60 kg manneskju) var staðfest af CVMP¹.

Samkvæmt CVMP MRL samantektarskýrslu¹ er dínóprost trómeþamín með mjög skamman helmingunartíma, aðeins fáar mínútur og er nánast alveg hreinsað með einni eða tveimur umferðum í gegnum lifur og/eða lungu og engin samsöfnun dínóprosts eða leifum af því hefur fundist í blóði eftir endurtekna lyfjagjöf í nautgripi. Þar af leiðandi er aðeins hugað að vefnum á sprautusvæðinu þegar biðtími til afurðanýtingar er metinn.

Til að setja upp biðtíma til afurðanýtingar miðast hámark á sprautusvæði 167 µg/kg en það var ákvarðað með ADI upp á 50 µg fyrir hvern einstakling daglega og inntaka 300 g af vef af sprautusvæði (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Gögn um brotthvarf leifa í nautakjöti og innmat nauta

MAH Zoetis gerði tvær rannsóknir sem ekki stóðust GLP reglufylgni með lausn ³H-PGF_{2α} árin 1976 og 1977. Í báðum rannsóknum var varan gefin tvisvar í vöðva einnar kýr með skömmtum sem voru aðeins undir þeim skammti sem mælt er með (25 mg á dýr) með 11 daga hléi.

CVMP taldi að þessar tvær gömlu leifarannsóknir hafi einungis upplýsingagildi þar sem þær voru ekki gerðar í samræmi við núgildandi staðla auk þess sem skýrslugerð var ábótavant.

Zoetis gerði einnig rannsókn um brotthvarf leifa árið 1982 með vörunni Pronalgon F, inndælingarlausn fyrir dýr, sem samsvarar Lutalyse 5 mg/ml samkvæmt MAH.

Tólf dýr fengu eina sprautu í æð með 25 mg skammti af PGF_{2α} og var slátrað eftir 12, 24, 48 og 72 klukkustundum eftir meðferð. Vöðvar, lifur, nýru, fita, smáþarmar, hjarta og sprautusvæði voru greind með RIA aðferðinni. Á meðal ætilegra vefja voru PGF_{2α} leifar mestar á sprautusvæði 12 klukkustundum eftir meðferð og yfir leyfðu hámarks gildi sem er 167 µg/kg. Eftir 24 klukkustundir voru PGF_{2α} leifar á sprautusvæði í öllum dýrunum undir þessum 167 µg/kg leyfilegu mörkum.

CVMP taldi að ekki væri hægt að koma á öruggum biðtíma til afurðanýtingar frá þessari leifarannsókn. Rannsóknin býr yfir nokkrum annmörkum (GLP staðall er ekki tilgreindur, fjöldi dýra við hvern sláturtíma og sýnatökufæri við sprautusvæði fylgja ekki leiðbeiningum VICH GL48², geymslutími fyrir greiningu og stöðugleiki PGF_{2α} í frosnum vefjasýnum er óþekktur). Þrátt fyrir það styður þessi rannsókn að komið verði á biðtíma til afurðanýtingar þar sem hún sýnir að almennt er brotthvarfstími leifa stuttur og einnig að hvarfafræði er verulega mismunandi milli einstakra nautgripa.

Zoetis gerði tvær GLP reglufylgnar rannsóknir vegna brotthvarfs leifa.

Önnur þeirra var gerð árið 2009 með stýrðri lyfjagjöf í leg (e. controlled intravaginal drug release, CIDR) með 1,94 g prógesterón búnaði og 5 mg/ml af Lutalyse. Varan var gefin einu sinni í vöðva í 25 kýr með 25 mg skammti af PGF_{2α}. Á meðal þessara 25 dýra voru 13 þeirra meðhöndluð með CIDR gjöf 7 dögum fyrir dínóprost gjöfina.

Dýrunum var slátrað 10 klukkustundum eftir að CIDR gjöfin var fjarlægð og dínóprost lyfjagjöfina. Sprautusvæði voru greind með LC-MS aðferð.

10 klukkustundum eftir PGF_{2α} inndælingu voru leifar á sprautusvæði mjög mismunandi, allt frá 2,29-497 µg/kg (CIDR + Lutalyse hópur) og 2,04-2620 µg/kg (Lutalyse hópur). Niðurstaðan er sú að 10 klukkustundum eftir lyfjagjöf PGF_{2α} voru leifar á sprautusvæði yfir 167 µg/kg hámarksmagni í 6 dýrum af 25.

CVMP taldi þessa leifarannsókn aðeins til upplýsinga þar sem um nokkra annmarka er að ræða. Sýnataka á sprautusvæði er ekki samkvæmt því sem VICH GL48 mælir með². Þrátt fyrir að þyngd kjarnasýna á sprautusvæði séu samkvæmt leiðbeiningum var vefjum umhverfis sem vega yfir 300 g ekki safnað. Þannig er ekki hægt að tryggja að söfnuð sýni gefi glögga mynd af þeim vefjasýnum þar sem hámarksleifar kunna að vera. Geymslutími vefjasýna fyrir greiningu og stöðugleiki PGF_{2α} í frosnum vefjasýnum er óþekktur. Enn fremur eru sumar leifar yfir 167 µg/kg hámarkinu við eina slátrunartímann (10 klukkustundir) og ekki er hægt að álykta um öruggan biðtíma til afurðanýtingar út frá þessari rannsókn. Samt sem áður sýnir rannsóknin fram á mikilvægi þess að brotthvarf leifa á sprautusvæði geti verið ólík á milli einstakra dýra.

Önnur GLF reglufylgin rannsókn á brotthvarfi leifa var gerð með Lutalyse 5 mg/ml árið 2007 og hún var birt í janúar 2009. Tólf kúm sem skipt var í þrjá hópa sem samanstóð af fjórum dýrum í hverjum hópi voru meðhöndlaðar með tveimur inndælingum í vöðva með 25 mg skammti PGF_{2α} með 12 klukkustunda millibili. Dýrin fengu tvöfaldan ráðlagðan skammt sem er ekki ætlað að hafa áhrif á brotthvarfsniðurstöður á sprautusvæði sem er markmið rannsóknarinnar. Dýr í hópum T01, T02 og T03 var fórnað 24, 48 og 72 klukkustundum eftir fyrstu sprautu og báðum sprautusvæðum var safnað til prufu. Sem slíkum var gögnum safnað 12 og 24 klukkustundum eftir meðhöndlun í hópi T01, 36 og 48 klukkustundum eftir meðhöndlun í hópi T02 og 60 og 72 klukkustundum eftir meðhöndlun í hópi T03. Vottuð ELISA aðferð var notuð til að ákvarða magn PGF_{2α} á sprautusvæði og nálægum vefjum. Vigtun á sprautusvæði er samkvæmt því sem VICH GL48 mælir með². Ekki allar einstakar prufur mæta

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](#)

vottunarforsendum sem tilgreindar eru í aðferðarlýsingu varðandi nákvæmni og samkvæmni. Hins vegar var nægjanlegum gögnum safnað úr samþykktum prófunum til að skilgreina brotthvarfssnið PGF_{2α} á sprautusvæðinu.

Byggt á vottuðum niðurstöðum voru PGF_{2α} leifar hærri en leyft hámarksgildi upp á 167 µg/kg eftir 12 klukkustundir á tveimur sprautusvæðum af fjórum (245 og 647 µg/kg). Eftir 24 klukkustundir voru PGF_{2α} leifar (8,01, 9,36, 12,6 og 17,5 µg/kg) í öllum fjórum dýrunum undir þessum mörkum. Eftir 36 og 48 klukkustundir var aðeins eitt PGF_{2α} leifagildi í hverjum hópi vottað af fjórum sýnum og var undir 167 µg/kg. Aðrar niðurstöður sem ekki voru vottaðar voru einnig undir 167 µg/kg. Eftir 60 klukkustundir voru niðurstöður þessara fjögurra rannsókna sem ekki voru vottaðar (hámark: 13,9 µg/kg) undir 167 µg/kg. Niðurstöðurnar eru því að PGF_{2α} leifar fara í fyrsta lagi undir leyfða hámarksgildið 167 µg/kg, 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf á sprautusvæði.

CVMP taldi að þessi rannsókn væri mjög mikilvæg til að hægt sé að setja fram biðtíma vegna afurðanýtingar. Þó voru nokkrir annmarkar (stöðugleiki virks efnis í frosnum sýnum, skortur á greiningu á sýnum úr dýrum á frekari tímapunktum í kjölfar 24 klukkustunda sýnunum) sem skapa þörf á að skoða einnig aðrar aðgengilegar rannsóknir sem gefa til kynna mikinn fjölbreytileika milli einstakra dýra og möguleikann á því að einstök sýni geti innihaldið leifar yfir 167 µg/kg þröskuldinum.

Ekki er hægt að nota tölfraeðiaðferðina þar sem við 36 og 48 klukkustunda tímapunktana voru ekki nægjanleg vottuð leifagildi. Nefndin taldi að hægt væri að álykta um 48 klukkustunda biðtíma til afurðanýtingar út frá þessari GLP reglufylgnu leifarannsókn, þ.e. 24 klukkustundir og öryggistíma upp á 30% (byggt á hálf-eigindlegri greiningaraðferð þar sem skortur er á vottuðum niðurstöðum á síðustu tímapunktunum og miklum mun milli einstakra dýra við 12 klukkustunda tímapunktinn) samkvæmt CVMP leiðbeiningum um biðtíma til afurðanýtingar fyrir vefi ætlaða til manneldis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP skoðaði einnig tvær frekari rannsóknir sem höfðu verið notaðar í mati MRL.

Önnur rannsóknin var gerð árið 1978 með Lutalyse 5 mg/ml vörunni með 12 meðhöndluðum dýrum (4 dýr/meðferðarhópur) og samanburðarhóp sem samanstóð af 6 dýrum. 12 kýr voru meðhöndlaðar með einni sprautu í æð með 25 mg skammti af dínóprost.

Dýrunum var slátrað 24, 48 og 72 klukkustundum eftir meðferð og sprautusvæði (100 g) voru greind með RIA. 24 klukkustundum eftir PGF_{2α} inndælingu voru leifar á sprautusvæði allt frá 6,1-198,1 µg/kg (Lutalyse hópur) og 1,2-2,9 µg/kg (samanburðarhópur) sem sýndi fram á verulegan mun á einstökum dýrum. Leifar á sprautusvæði voru komnar aftur á grunnlínu 48 klukkustundum eftir inndælingu.

Í einu dýri var leifagildi á sprautusvæði 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf 198,1 µg/kg og það myndi þar af leiðandi vera yfir 167 µg/kg leyfðu hámarksgildi. 48 klukkustundum eftir lyfjagjöf voru leifar í öllum 4 dýrunum undir 167 µg/kg. Samkvæmt leiðbeiningum CVMP við ákvörðun á biðtíma til afurðanýtingar til manneldis³ myndi tölfraeðiaðferðin leiða til biðtíma til afurðanýtingar upp á 38,25 klukkustundir, námundað í 48 klukkustundir. Þrátt fyrir það er einsleitni dreifni ekki mætt sem búist er við fyrir inndælingarleifar á tímapunkti sem er þetta nálægt lyfjagjöfinni.

CVMP taldi að þessi leifarannsókn styðji við en sé ekki mikilvæg þar sem hún felur í sér nokkra annmarka (PGF_{2α} leifar voru aðeins mældar á sprautusvæði, sýnatökur á sprautusvæði eru ekki samkvæmt tilmælum VICH GL48² og stöðugleiki PGF_{2α} í frosnum vefjum fyrir greiningu er óþekktur). Þrátt fyrir það styðja niðurstöður þessarar rannsóknar að biðtími til afurðanýtingar ætti að vera a.m.k. 48 klukkustundir.

Seinni leifarannsóknin sem kemur fram í gögnum MRL var gerð árið 1979 með Lutalyse 5 mg/ml. Sex kýr voru meðhöndlaðar með einni sprautu í vöðva með 25 mg skammti af dínóprost. Dýrunum var

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

slátrað 24, 48 og 72 klukkustundum eftir meðferð og sprautusvæði og vöðvar sem ekki var sprautað í voru greindir með RIA. 24 klukkustundum eftir að Lutalyse 5 mg/ml lyfjagjöf var leifagildið á sprautusvæði undir hámarksgildinu 167 µg/kg.

CVMP telur að þessi gamla leifarannsókn hafi aðeins upplýsingagildi þar sem um nokkra annmarka er að ræða, á borð við fjölda dýra, sýnatöku á sprautusvæði og stöðugleika leifanna.

Biðtíma til afurðanýtingar komið á

Þegar á heildina er litið sýna rannsóknir að leifar á sprautusvæði séu hærri en hámarksgildið 167 µg/kg á tímamarkum innan 24 klukkustunda eftir meðferð. Sumar rannsóknir leggja áherslu á að verulegur munur geti verið á milli einstakra dýra (1982, apríl 2009) í upptöku, brotthvarfi og dreifingu virks efnis allt að 48 klukkustundum eftir inndælingu. Eftir 24 klukkustundir voru leifar undir hámarksgildinu 167 µg/kg í öllum rannsóknum utan einnar sem gerð var árið 1978 þar sem eitt sýni sýndi gildi upp á 198,1 µg/kg sem er hærri en hámarksgildið sem leyft er 24 klukkustundum eftir inndælingu. Af þeim sýnum sem greind voru 48 klukkustundum eftir meðferð voru leifar á sprautusvæði alltaf undir þessu gildi.

Byggt á mikilvægri rannsókn (sem gerð var árið 2007 og birt í janúar 2009) og öðrum rannsóknum sem gerðar voru af MAH Zoetis, ásamt þeim sem komu fram í MRL skjölum, væri hægt að koma á 48 klukkustunda biðtíma til afurðanýtingar. Þessar tillögur telja staðreyndirnar vera að:

- í GLP reglufylginni rannsókn í janúar 2009 sem gerð var af Zoetis fundust engar leifar yfir hámarksgildinu 167 µg/kg, 24 klukkustundum eftir inndælingu, afleitt af ADI;
- öryggistími upp á 30% er nauðsynlegur vegna verulegs munar milli einstakra dýra (rannsóknir árið 1982 og í apríl 2009);
- í einni rannsókn úr MRL skjölum (1978) fannst eitt dýr með leifar á sprautusvæði yfir hámarksgildinu 167 µg/kg 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf, afleitt af ADI (með 198,1 µg/kg). Samkvæmt leiðbeiningum CVMP við ákvörðun á biðtíma til afurðanýtingar til manneldis³ myndi önnur aðferð leiða til biðtíma til afurðanýtingar upp á 48 klukkustundir auk öryggistíma, með niðurstöðu upp á þriggja daga biðtíma til afurðanýtingar. Samt sem áður taldi CVMP að slíkur öryggistími væri ekki nauðsynlegur til viðbótar við 48 klukkustunda biðtíma til afurðanýtingar þar sem að eftir 24 klukkustundir var aðeins eitt gildi yfir hámarksgildinu 167 µg/kg og upptökuhelmingun á sprautusvæði var u.þ.b. 2 klukkustundir.

Enn fremur eru bæði tölfræðiaðferð úr CVMP leiðbeiningum um ákvörðun biðtíma til afurðanýtingar á vefjum til manneldis³, með nokkrum takmörkunum og tölfræðinálgun samkvæmt öruggum gildum í mjólkun (e.safe concentration per milking, SCPM) og byggt á efri þolmörkum (e.upper tolerable limit, UTL) við 95/95 styður 48 klukkustunda biðtíma til afurðanýtingar þegar þeim er beitt á niðurstöður þessarar rannsóknar;

- aðgengilegar rannsóknir sýna að leifar á sprautusvæði 48 klukkustundum eftir meðferð eru langt neðan við 167 µg/kg hámarksgildið á meðan að 10 og 12 klukkustunda leifar voru mjög mismunandi og fóru yfir 167 µg/kg hámarksgildið. Þegar UTL 95/95 (svipuð tölfræðinálgun og SCPM aðferðin við mjólk) var beitt á allar rannsóknir voru hámarksgildin oftast yfir 167 µg/kg við 10 klukkustundir (með 25 leifagildum við 10 klukkustundir). Við seinni tímamarkum var UTL 95/95 útreikningur ekki nýtilegur þar sem ekki var um næg leifagildi að ræða á þeim tímamarkum.

Þótt dínóprost trómeþamín hafi engin töluleg MRL taldi CVMP að biðtími til afurðanýtingar sé nauðsynlegur. Það er byggt á gögnum úr leifarannsóknnum og eru samkvæmt leiðbeiningum CVMP um

leifar á sprautusvæði (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ og leiðbeiningum CVMP um ákvörðun biðtíma til afurðanýtingar fyrir vefi sem ætlaðir eru til manneldis³.

CVMP samþykkti að neysla á sprautusvæði væri sjaldgæf þar sem dýr sem eru meðhöndluð með Dinolytic/Lutalyse væru ætluð til undaneldis og séu því almennt ekki send til slátrunar. Þótt neyðarslátrun innan þriggja klukkustunda frá lyfjagjöf og samfarandi slys séu ekki álitin raunhæf sé möguleikinn á slátrun 12 til 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf samkvæmt VICH GL48² kafla 2.3.7.1, raunhæfur ef slys á sér stað á meðan eða strax í kjölfar lyfjagjafar (í versta falli). Hafa þarf í huga að í fjölda aðildarríkja má skurðdýralæknir fórna nautgripum á býli vegna neyðarástæðna. Enn fremur eru þessar lyfjavörur til dýralækninga notaðar í fjölda dýra sem eykur líkurnar á því að sprautusvæði sem innihalda PGF_{2α} leifar sé neytt.

ADI er byggt á legsamdráttum sem geta verið mjög sársaukafullir og gefa til kynna mögulega alvarlega hættu (fósturlát og fyrirburafæðingu) yfir alla meðgönguna í þeim tilvikum þar sem meðgangan er þá þegar áhættusöm varðandi fyrirburafæðingu.

Þegar mikill munur á upptöku virkra efna stuttu eftir inndælingu er hafður í huga í ýmsum rannsóknum um brotthvarf leifa ásamt þeim mikla fjölda dýra sem meðhöndlaður er ár hvert þarf að koma í veg fyrir alla hættu á útsetningu neytenda fyrir leifum yfir öruggu gildi. Því er nauðsynlegt að setja viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar til að koma í veg fyrir mögulega neytendahættu þegar sprautusvæðisvefs er neytt.

3. Mat á ávinningi og áhættu

Inngangur

Þess var óskað við CVMP að öll aðgengileg gögn um brotthvarf leifa í Dinolytic 12,5 mg og 5 mg stungulyf, lausnum og tengdum nöfnum í lyfjavörum til dýralækninga og almennum slíkum vörum og til að mæla með viðeigandi biðtíma til afurðanýtingar í kjöti og innmat sem kemur frá nautgripum sem hafa verið til meðferðar.

Mat á ávinningi

Þegar áhrif þessara vara í nautgripum hefur ekki verið sérstaklega metin sem hluti af þessari tilvísun eru þessar lyfjavörur til dýralækninga sem metnar eru taldar vera skilvirkar í nautgripum vegna mjólkurleysandi áhrifa þegar gefið er að virkt gulbú sé til staðar. Ráðlagður skammtur í öllum tilvikum í nautgripum er 25 mg af dínóprosti fyrir hvert dýr.

Áhættumat

Gæði, öryggi dýra, öryggi notenda og umhverfisáhætta vegna þessara lyfjavara til dýralækninga hafa ekki verið metnar í þessu tilvísanaferli.

Borin hafa verið kennsl á áhættu varðandi lengd leyfðs biðtíma til afurðanýtingar fyrir nautgripi (kjöt og innmat). Vegna sumra lyfjavara til dýralækninga getur núverandi biðtími til afurðanýtingar verið ónægur til að leyfa dínóprostleifum að komast niður fyrir viðtekið ADI í vefjum ætluðum til manneldis sem skapar þannig áhættu fyrir neytendur eftir neyslu á vef sprautusvæðis hjá nautgripum sem meðhöndlaðir hafa verið með þessum vörum.

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

Ráðstafanir til að stjórna og draga úr áhættu

Dínóprost trómeþamín var áður metið af CVMP¹ og á meðan það var metið sem svo að ekki væri krafist MRL var ADI upp á 0,83 µg/kg af líkamsþyngd (sem samsvarar 50 µg fyrir 60 kg þunga manneskju) komið á.

Til að tryggja öryggi neytenda á mat og matvörum sem fengnar voru úr dýrum sem meðhöndlaðar voru með þessum vörum, og til að leifar frá dínóprost trómeþamín komist undir ADI þarf að leyfa nægan tíma á milli meðferðar og slátrunar.

Varðandi rannsóknir um brotthvarf leifa í nautgripavefjum þarf tveggja daga biðtíma til afurðanýtingar á öllum vörum nautakjöts og innmatar. Þessi biðtími til afurðanýtingar er talinn nægur til að tryggja neytendaöryggi.

Mat og niðurstöður varðandi samband milli ávinnings og áhættu

Þegar tilvísanir og aðgengileg gögn eru höfð í huga urðu niðurstöður CVMP þær að biðtíma til afurðanýtingar á kjöti og innmat úr nautgripum sem höfðu verið til meðferðar ætti að vera breytt eins og ráðlagt er til að tryggja neytendaöryggi.

Í heildina er sambandið milli ávinnings og áhættu í lyfjavörum til dýralækninga Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml stungulyf, lausna, tengdra nafna og almennra slíkra vara áfram jákvætt með fyrirvara um ráðlagðar breytingar á vöruupplýsingum.

Grundvöllur fyrir breytingu á samantekt á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli

þar sem

- byggt á fyrirliggjandi gögnum um brotthvarf leifa taldi CVMP að biðtíma til afurðanýtingar fyrir kjöt og innmat sem kemur úr meðhöndluðum nautgripum ætti að vera breytt til að tryggja neytendaöryggi;
- CVMP taldi að sambandið milli ávinnings og áhættu fyrir vörur undir þessu verklagi væri áfram jákvætt með fyrirvara um breytingu á vöruupplýsingum;

CVMP hefur mælt með breytingu á markaðsleyfum fyrir Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml stungulyf, lausnum og tengdum nöfnum og almennum slíkum vörum eins og vísað er til í Viðauka I þar sem samantekt á eiginleikum vörunnar, merkingum og fylgiseðli pakkans eru tilgreind í Viðauka III.

Viðauki III

Breytingar á tilheyrandi hlutum samantektar á eiginleikum lyfs, merkingum og fylgiseðli

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.11 Biðtími til afurðanýtingar

Nautgripir:

Kjöt og innmatur: 2 dagar.

Merkingar

8. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGAR

Nautgripir:

Kjöt og innmatur: 2 dagar.

Fylgiseðill

10. BIÐTÍMI TIL AFURÐANÝTINGAR

Nautgripir:

Kjöt og innmatur: 2 dagar.