

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Airija	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Airija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Airija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Airija	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybē narē	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Belgija	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Belgija	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Belgija	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Bulgarija	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Bulgarija	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Čekija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Čekija	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolitic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Čekija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Danija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Danija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Estija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Estija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Estija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Graikija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Graikija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Graikija	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Islandija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Ispanija	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Ispanija	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Ispanija	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Ispanija	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Jungtinė Karalystė	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Kipras	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Kroatija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Kroatija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Kroatija	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybē narē	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnu rūšis	Naudojimo būdas
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis
Lenkija	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis
Lenkija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti ī raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Lenkija	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Lenkija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Lietuva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Lietuva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulėms	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Lietuva	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Lietuva	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Liuksemburgas	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Liuksemburgas	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Liuksemburgas	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Nyderlandai	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Nyderlandai	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Nyderlandai	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Norvegija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Norvegija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Portugalija	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	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Portugalija	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	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Portugalija	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Prancūzija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Prancūzija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Prancūzija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Prancūzija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Rumunija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Rumunija	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Rumunija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Slovakija	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Slovakija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Slovakija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Slovėnija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Slovėnija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Slovėnija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Suomija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Suomija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Suomija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Suomija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Švedija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Švedija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Švedija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Švedija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vengrija	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vengrija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vengrija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

ES / EEE valstybė narė	Registruotojai	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuot as pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vokietija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vokietija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprostas	12.5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vokietija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis
Vokietija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprostas	5 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Leisti į raumenis

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą

Dinolytic 12,5 mg/ml ir 5 mg/ml injekcinių tirpalų ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Veterinariniai vaistai Dinolytic ir susijusių pavadinimų vaistai bei jų generiniai atitikmenys – tai injekciniai tirpalai, kurių viename mililitre yra 12,5 mg ir 5 mg dinoprosto (dinoprosto trometamino pavidalu). Dinoprosto trometaminas yra sintetinis prostaglandino F_{2α} (PGF_{2α}) analogas, naudojamas galvijams dėl jo liuteolitinio ir (arba) gimdos susitraukimus skatinančio poveikio. Ši medžiaga veiksminga tik susidarius geltonkūniui (*corpus luteum*).

Galvijams pagal visas indikacijas rekomenduojama dozė yra 25 mg dinoprosto gyvūnui (atitinka 2 ml 12,5 mg/ml stiprumo vaistų ir 5 ml 5 mg/ml stiprumo vaistų).

Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi, t. y. pateikta paraiška gauti generinio veterinarinio vaisto, Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams, registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą, kurioje Nyderlandai dalyvavo kaip referencinė valstybė narė (NL/V/0256/001/DC). Referencinis vaistas yra Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, kurį rinkai pateikė bendrovė „Zoetis“ ir kuris vadovaujantis nacionaline procedūra yra įregistruotas įvairiose valstybėse narėse nuo 2015 m., kaip Dinolytic produktų linijos, kuriai priklausantis 5 mg/ml stiprumo vaistas buvo įregistruotas nuo 1986 m., papildymas, remiantis pirminiais išsamiais šios produktų linijos vaistų dokumentų rinkiniais.

Minėtos decentralizuotos procedūros metu, nors Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injekcinio tirpalo galvijams ir referencinio vaisto biologinis ekvivalentiškumas buvo pripažintas, Prancūzija ir kitos valstybės narės nepritarė, kad šiuo vaistu gydytų galvijų skerdienai ir subproduktams nebūtų taikoma jokia išlauka. Veiklioji medžiaga dinoprosto trometaminas priskiriama prie medžiagų, kurioms nebūtina nustatyti didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos (DLLK), bet Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) praeityje buvo nustatęs leidžiamą paros dozę (LPD) – 0,83 µg dinoprosto/kg kūno svorio (KS) (tai atitinka 50 µg/60 kg asmeniui)¹. Darant prielaidą, kad asmuo per parą gali suvartoti 0,3 kg raumens (iš injekcijos vietos), didžiausia leidžiama koncentracija siekia 167 µg/kg raumens. Atliekant liekanų mažėjimo tyrimą, praėjus 24 valandoms po injekcijos, liekanų kiekiai viršijo didžiausią leidžiamą koncentraciją. Prancūzija laikėsi nuomonės, kad, remiantis visa turima informacija, nulinės išlaukos gali nepakakti vartotojų saugumui užtikrinti.

Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad ES valstybėse narėse tokio paties stiprumo (12,5 mg/ml ir 5 mg/ml) ir to paties registruotojo „Zoetis“ gaminamiems veterinariniams vaistams nustatyti skirtingi galvijų skerdienai ir subproduktams taikyti išlaukos laikotarpiai, t. y. nuo 0 iki 3 parų.

Prancūzija laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą Sąjungoje, reikia peržiūrėti galvijų skerdienai ir subproduktams taikytinų išlaukos laikotarpių tinkamumą, ir perdavė šį klausimą CVMP.

Todėl 2019 m. rugsėjo 3 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatytą procedūrą dėl galvijams į raumenis švirkščiamų injekcinių tirpalų formos veterinarinių vaistų, Dinolytic ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų, kurių viename mililitre yra 12,5 mg ir 5 mg dinoprosto. CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus liekanų mažėjimo tyrimų duomenis ir rekomenduoti gydytų galvijų skerdienai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius.

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

2. Turimų duomenų aptarimas

Registruotojų pateikti duomenys

Buvo pateikti duomenys apie skirtinguose „Zoetis“ atliktuose tyrimuose naudotų vaistų ir apie „Ceva Santé Animale“ įregistruotų vaistų sudėtį. Kadangi jų farmacinė forma ir sudėtis labai panašios, CVMP nusprendė, kad visiems į šią kreipimosi procedūrą įtrauktiems veterinariniams vaistams būtų galima taikyti tokią pačią išlauką.

Komitetui buvo pateikti septyni su galvijais atlikti liekanų mažėjimo tyrimai. Du tyrimai buvo atlikti naudojant radioaktyviai pažymėto dinoprosto ($\text{PGF}_{2\alpha}$) tirpalą. Penki tyrimai buvo atlikti su Lutalyse 5 mg/ml, kuris yra toks pat vaistas, kaip Dinolytic 5 mg/ml; du iš šių tyrimų atitiko geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus.

Penki tyrimai buvo atlikti iki 1982 m., du GLP reikalavimus atitinkantys tyrimai buvo atlikti atitinkamai 2007 ir 2009 m. (abiejų ataskaita pateikta 2009 m.).

Dinoprosto trometaminas buvo švirkščiamas į raumenis po 25 mg vienam gyvūnui (rekomenduojama dozė), išskyrus 2 tyrimus, kurių metu buvo naudojamas radioaktyviai pažymėtas dinoprosto trometaminas, – jie buvo vertinami tik kaip informacinio pobūdžio tyrimai.

Dinoprosto trometamino liekanų kiekis buvo matuojamas naudojant radioaktyvias medžiagas (2 tyrimai, 1976 ir 1977 m.), radioimuninį metodą (angl. RIA) (3 tyrimai, 1978, 1979 ir 1982 m.), imunofermentinį analizės metodą (angl. ELISA) (1 tyrimas, atliktas 2007 m., ataskaita pateikta 2009 m. sausio mėn.) arba skysčių chromatografijos ir masių spektrometrijos metodą (angl. LC-MS) (1 tyrimas, 2009 m. balandžio mėn.).

Taip pat buvo pateiktas vienas GLP reikalavimus atitinkantis *in vivo* biologinio ekvivalentiškumo tyrimas, atliktas su Lutalyse 5 mg/ml ir Lutalyse 12,5 mg/ml, ir GLP reikalavimus atitinkantis toleravimo tyrimas, atliktas su Lutalyse 12,5 mg/ml. Atliekant abu tyrimus, gyvūnams į raumenis buvo švirkščijama 25 mg dinoprosto dozė.

DLLK statusas

Kadangi veiklioji medžiaga dinoprosto trometaminas priskiriamas prie medžiagų, kurioms nebūtina nustatyti DLLK, LPD vertė naudojama orientacinė vertė. CVMP nustatyta LPD – 0,83 $\mu\text{g/kg}$ KS (atitinka 50 $\mu\text{g/60 kg}$ asmeniui)¹.

Remiantis CVMP DLLK suvestine ataskaita¹, dinoprosto trometamino pusinis eliminacijos laikas yra itin trumpas – vos kelios minutės, ir jis visiškai pasišalina iš organizmo po vieno ar dviejų pasažų per kepenis ir (arba) plaučius ir po galvijams atliktų pakartotinių kasdienių injekcijų dinoprosto sancaupų ar liekanų jų kraujyje nerasta. Todėl vertinant išlauką, atsižvelgiama tik į injekcijos vietos audinio tyrimų duomenis.

Išlaukos laikotarpių nustatymo tikslais, remiantis 50 μg vienam asmeniui per parą LPD riba ir atsižvelgiant į galimai per parą žmogaus suvartojamą 300 g injekcijos vietos audinių kiekį, nustatyta didžiausios leidžiamos liekanų koncentracijos riba – 167 $\mu\text{g/kg}$ injekcijos vietos audinio (50 $\mu\text{g/0,3 kg}$ = 167 $\mu\text{g/kg}$).

Liekanų mažėjimo galvijų skerdienoje ir subproduktuose tyrimų duomenys

Registruotojas, bendrovė „Zoetis“, pateikė du GLP reikalavimų neatitinkančius liekanų mažėjimo tyrimus, kurie buvo atlikti atitinkamai 1976 ir 1977 m., naudojant $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ tirpalą. Atliekant abu tyrimus, 11 dienų intervalu vaistas buvo švirkščiamas vienai karvei į raumenis po du kartus per parą, šiek tiek mažesnėmis už rekomenduojamą (25 mg vienam gyvūnui) dozėmis.

CVMP vertino šiuos du senus liekanų mažėjimo tyrimus tik kaip informacinio pobūdžio tyrimus, nes jie buvo atlikti nesilaikant šiuo metu nustatytų standartų ir jų ataskaitos buvo nepakankamai išsamios.

„Zoetis“ taip pat pateikė liekanų mažėjimo tyrimą, atliktą 1982 m. su vaistu Pronalgon F injection solution for animals (infekcinis tirpalas gyvūnams), kuris, pasak registruotojo, atitinka Lutalyse 5 g/ml.

Dvylikai gyvūnų į raumenis buvo suleista viena 25 mg PGF_{2α} dozė ir jie buvo paskersti praėjus 12, 24, 48, 72 valandoms po injekcijos. Naudojant RIA metodą, buvo analizuojami raumeniniai, kepenų, inkstų, riebaliniai, plonosios žarnos, širdies ir injekcijos vietos audiniai. Iš valgomų audinių, didžiausia PGF_{2α} liekanų koncentracija buvo injekcijos vietoje, praėjus 12 valandų po injekcijos, ir ji viršijo didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją. Po 24 valandų visų gyvūnų injekcijos vietos audiniuose kiekvienu atveju PGF_{2α} liekanų koncentracija nesiekė šios 167 µg/kg ribos.

CVMP laikėsi nuomonės, kad remiantis šiuo liekanų mažėjimo tyrimu negalima nustatyti patikimos išlaikos. Šis tyrimas turi tam tikrų trūkumų (nenurodyta, ar laikytasi GLP reikalavimų, kiekvienu laiko momentu paskerstų gyvūnų skaičius ir infekcijos vietos audinių ėminių ėmimo procedūros neatitinka Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairėse Nr. GL 48 (toliau –VICH GL48)² pateiktų rekomendacijų; nežinoma, kokia buvo audinių ėminių saugojimo iki atliekant analizę trukmė ir PGF_{2α} stabilumas užšaldytuose audinių ėminiuose). Tačiau šis tyrimas vis tiek yra naudingas nustatant išlauką, nes iš jo duomenų matyti, kad apskritai liekanų koncentracija galvijų audiniuose sparčiai mažėja ir kad reikšmingai skiriasi liekanų mažėjimo kinetika kiekvieno galvijo audiniuose.

„Zoetis“ pateikė du GLP reikalavimus atitinkančius su galvijais atliktus liekanų mažėjimo tyrimus.

Vienas iš šių tyrimų buvo atliktas 2009 m. naudojant kontroliuojamo atpalaidavimo intravaginalinį įdėklą (angl. CIDR) (priemonę su 1,94 g progesterono) ir Lutalyse 5 mg/ml. Vaistas buvo sušvirktas 25 karvėms, po 25 mg PGF_{2α}, atliekant vieną injekciją į raumenis. Iš šių 25 gyvūnų, 13 gyvūnų buvo gydomi CIDR įdėklu 7 dienas iki dinoprosto injekcijos.

Gyvūnai buvo paskersti praėjus maždaug 10 valandų po CIDR įdėklo ištraukimo ir dinoprosto injekcijos. Injekcijos vietos audinių ėminiai buvo analizuojami naudojant LC-MS metodą.

Praėjus maždaug 10 valandų po PGF_{2α} injekcijos, liekanų koncentracija injekcijos vietose buvo labai skirtinga ir svyravo nuo 2,29 iki 497 µg/kg CIDR + Lutalyse grupėje ir nuo 2,04 iki 2 620 µg/kg – Lutalyse grupėje. Taigi, praėjus 10 val. po injekcijos, PGF_{2α} liekanos 6 iš 25 gyvūnų injekcijos vietos audiniuose viršijo didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją.

CVMP vertino šį liekanų mažėjimo tyrimą tik kaip informacinio pobūdžio tyrimą, nes jis turi tam tikrų trūkumų. Injekcijos vietos audinių ėminiai buvo imami nesilaikant VICH GL48 rekomendacijų. Nors iš injekcijos vietos centro paimtų ėminių svoriai atitinka šių gairių rekomendacijas, nebuvo paimti ± 300 g dūrio vietą supančių audinių ėminiai. Taigi, neįmanoma užtikrinti, kad surinkti ėminiai būtų paimti iš tos srities, kurioje susidaro didžiausia liekanų koncentracija. Nežinoma, kokia buvo audinių ėminių saugojimo iki atliekant analizę trukmė ir PGF_{2α} stabilumas užšaldytuose audinių ėminiuose. Be to, vieninteliu skerdimo laiko momentu (praėjus 10 val. po injekcijos) kai kurių gyvūnų audiniuose liekanų koncentracija buvo didesnė už didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją, todėl remiantis šiuo tyrimu negalima nustatyti patikimos išlaikos. Vis dėlto, iš šio tyrimo duomenų matyti, kad liekanų koncentracijos mažėjimo greitis kiekvieno gyvūno injekcijos vietos audiniuose reikšmingai skiriasi.

Dar vienas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas buvo atliktas 2007 m., naudojant Lutalyse 5 mg/ml, jo ataskaita pateikta 2009 m. sausio mėn. Dvylika karvių buvo suskirstytos po keturias į 3 grupes; kiekvienoje grupėje 12 valandų intervalu gyvūnams buvo atlikta po dvi injekcijas į

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](#)

raumenis, suleidžiant 25 mg PGF_{2α} dozę. Gyvūnams buvo sušvirkšta dviguba rekomenduojama vaisto dozė ir manoma, kad tai neturėtų turėti įtakos liekanų mažėjimo injekcijos vietoje rezultatams, kuriuos siekta surinkti šiuo tyrimu. T01, T02 ir T03 grupių gyvūnai buvo paskersti praėjus atitinkamai 24, 48 ir 72 valandoms po pirmos injekcijos ir analizei buvo paimti ėminiai iš abiejų injekcijos vietų. Taigi, T01 grupėje duomenys buvo surinkti praėjus 12 ir 24 valandoms po injekcijos, T02 – 36 ir 48 valandoms po injekcijos, ir T03 – 60 ir 72 valandoms po injekcijos. Siekiant nustatyti PGF_{2α} koncentraciją injekcijos vietoje ir ją supančiame audinyje, naudotas patvirtintas ELISA metodas. Injekcijos vietos audinių ėminių svoriai atitinka VICH GL48² rekomendacijas. Ne visi iš individualių analizės serijų atitiko visus protokole apibrėžtus, su patikimumu ir tikslumu susijusius patvirtinimo kriterijus. Vis dėlto, remiantis kriterijus atitikusių analizės serijų rezultatais buvo surinkta pakankamai duomenų PGF_{2α} mažėjimo injekcijos vietoje charakteristikoms nustatyti.

Remiantis patvirtintais rezultatais, po 12 valandų dviejose injekcijos vietose iš keturių PGF_{2α} liekanų koncentracija viršijo didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją (245 ir 647 µg/kg). Po 24 valandų PGF_{2α} liekanų koncentracija visų keturių gyvūnų ėminiuose nesiekė šios ribos (8,01, 9,36, 12,6 ir 17,5 µg/kg). Po 36 ir 48 valandų, iš 4 ėminių tik viena PGF_{2α} liekanų koncentracijos vertė iš visos grupės buvo patvirtinta ir nesiekė 167 µg/kg. Kiti nepatvirtinti rezultatai taip pat nesiekė 167 µg/kg. Po 60 valandų 4 nepatvirtinti rezultatai (didžiausia reikšmė – 13,9 µg/kg) nesiekė 167 µg/kg. Taigi, 24 valandų po injekcijos riba yra pirmas laiko momentas, kai PGF_{2α} liekanų koncentracija buvo mažesnė už didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją injekcijos vietoje.

CVMP nusprendė, kad šis tyrimas yra pagrindinis tyrimas išlaikai nustatyti. Vis dėlto, dėl tam tikrų trūkumų (nežinomas veikliosios medžiagos stabilumas užšaldytuose ėminiuose, neatlikta daugumos gyvūnų ėminių analizė tolesniais laiko momentais praėjus daugiau kaip 24 valandoms po injekcijos) būtina atsižvelgti ir į kitus atliktus tyrimus, kurie atskleidė didelius liekanų koncentracijos skirtumus tarp atskirų gyvūnų ir tai, kad kai kuriuose ėminiuose liekanų koncentracija gali viršyti 167 µg/kg slenkstinę ribą.

Statistinio metodo negalima naudoti, nes 36 ir 48 valandų laiko momentais buvo nepakankamai patvirtintų liekanų koncentracijos verčių. Komitetas laikėsi nuomonės, kad remiantis šiuo GLP reikalavimus atitinkančiu liekanų mažėjimo tyrimu būtų galima nustatyti 48 val. išlaiką, t. y. 24 val. pridėjus 30 proc. saugumo laikotarpį (remiantis pusiau kiekybiniu analizės metodu, trūkstant patvirtintų rezultatų paskutiniais laiko momentais ir esant labai dideliems koncentracijos skirtumams tarp atskirų gyvūnų praėjus 12 val.), vadovaujantis CVMP gairėmis dėl valgomiems audiniams taikytinų išlaikos laikotarpių nustatymo (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP taip pat apsvarstė dar du tyrimus, kurie buvo įtraukti į DLLK vertinimą.

Vienas tyrimas buvo atliktas 1978 m., naudojant vaistą Lutalyse 5 mg/ml, kuriuo buvo gydoma 12 gyvūnų (po 4 gyvūnus vienoje grupėje) ir 6 gyvūnai kontrolinėje grupėje. Dvylikai karvių į raumenis buvo sušvirkšta viena 25 mg dinoprostro dozė.

Gyvūnai paskersti praėjus 24, 48 ir 72 valandoms po injekcijos; injekcijos vietos audinio ėminiai (100 mg) buvo analizuojami naudojant RIA metodą. Praėjus 24 valandoms po PGF_{2α} injekcijos, liekanų koncentracija injekcijos vietose svyravo nuo 6,1 iki 198,1 µg/kg Lutalyse grupėje ir nuo 1,2 iki 2,9 µg/kg – kontrolinėje grupėje, ir atskleidė reikšmingus skirtumus tarp atskirų gyvūnų. Liekanų koncentracija injekcijos vietoje sumažėjo iki pradinio lygio praėjus 48 valandoms po injekcijos.

Liekanų koncentracija vieno gyvūno injekcijos vietos audiniuose praėjus 24 valandoms po injekcijos buvo 198,1 µg/kg, todėl suvalgius audinių iš šio gyvūno injekcijos vietos, būtų viršyta didžiausia leidžiama 167 µg/kg koncentracija. Praėjus 48 valandoms po injekcijos, liekanų koncentracija visų 4 gyvūnų audinių ėminiuose nesiekė 167 µg/kg. Remiantis CVMP gairėmis dėl valgomiems audiniams

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

taikytinų išlaukos laikotarpių nustatymo³, pagal statistinį metodą apskaičiuota išlauka siektų 38,25 val., suapvalinus – 48 val. Tačiau liekanų koncentracijos injekcijos vietoje variacijos nebuvo homogeniškos, nors jos turėtų tokios būti praėjus tiek nedaug laiko po injekcijos.

CVMP laikėsi nuomonės, kad šis liekanų mažėjimo tyrimas yra patvirtinamojo pobūdžio, o ne pagrindinis, nes turi tam tikrų trūkumų (PGF_{2α} liekanų koncentracija buvo matuojama tik injekcijos vietoje, imant injekcijos vietos audinių ėminius, nesilaikyta VICH GL48² rekomendacijų, ir nežinomas PGF_{2α} stabilumas užšaldytuose audinių ėminiuose). Vis dėlto, į šio tyrimo rezultatus, kuriais galima pagrįsti ne mažiau 48 val. išlauką, reikėtų atsižvelgti nustatant išlauką.

Antrasis liekanų mažėjimo tyrimas, paimtas iš dokumentų rinkinio, kuriuo pagrįsta DLLK, buvo atliktas 1979 m., naudojant Lutalyse 5 mg/ml. Šešiems karvėms į raumenis buvo sušvirkšta viena 25 mg dinoprosto dozė. Gyvūnai paskersti praėjus 24, 48 ir 72 valandoms po injekcijos; injekcijos vietos ir iš kitų vietų paimti raumeninio audinio ėminiai buvo analizuojami naudojant RIA metodą. Praėjus 24 val. po Lutalyse 5 mg/ml injekcijos, liekanų koncentracija injekcijos vietoje buvo mažesnė už didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją.

CVMP laikosi nuomonės, kad šis senas liekanų mažėjimo tyrimas yra tik informacinio pobūdžio, nes turi tam tikrų trūkumų, susijusių su gyvūnų skaičiumi, injekcijos vietos audinių ėminių ėmimu ir liekanų stabilumu.

Išlaukos nustatymas

Taigi, remiantis visų tyrimų duomenimis, liekanų koncentracija injekcijos vietoje yra didesnė už didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją atitinkamais laiko momentais, praėjus ne daugiau kaip 24 valandoms po injekcijos. Atlikus kai kuriuos tyrimus (1982 m., 2009 m. balandžio mėn.), išryškėjo reikšmingi veikliosios medžiagos absorbcijos, pasiskirstymo ir liekanų mažėjimo skirtumai tarp atskirų gyvūnų 48 valandų laikotarpiu po injekcijos. Po 24 valandų liekanų koncentracija buvo mažesnė už didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją atliekant visus tyrimus, išskyrus vieną 1978 m. atliktą tyrimą, kurio metu viename ėminyje liekanų koncentracija siekė 198,1 µg/kg, taigi viršijo didžiausios leidžiamos koncentracijos ribą praėjus 24 val. po injekcijos. Praėjus 48 valandoms po injekcijos ištirtuose injekcijos vietos audinių ėminiuose liekanų koncentracija visais atvejais nesiekė šios ribos.

Remiantis pagrindiniu tyrimu (tyrimas atliktas 2007 m., jo ataskaita pateikta 2009 m. sausio mėn.) ir kitais registruotojo, bendrovės „Zoetis“, pateiktais tyrimais, taip pat remiantis iš dokumentų, kuriais pagrįsta DLLK, rinkinio paimtais tyrimais, būtų galima nustatyti 48 val. išlauką. Pateikiant šį pasiūlymą, atsižvelgta į tai, kad:

- GLP reikalavimus atitinkančio tyrimo, kurį 2009 m. sausio mėn. atliko „Zoetis“, metu, praėjus daugiau kaip 24 val. po injekcijos, remiantis LPD nė vienu atveju nebuvo nustatyta 167 µg/kg ribą viršijanti liekanų koncentracija;
- dėl reikšmingų skirtumų tarp atskirų gyvūnų, būtina pridėti 30 proc. saugumo laikotarpį (1982 m. ir 2009 m. balandžio mėn. atlikti tyrimai);
- atliekant vieną tyrimą, kuris buvo įtrauktas į dokumentų, kuriais buvo pagrįsta DLLK, rinkinį (1978 m.), praėjus 24 val. po injekcijos, liekanų koncentracija vieno gyvūno injekcijos vietos audiniuose viršijo remiantis LPD nustatytą 167 µg/kg ribą (198,1 µg/kg). Remiantis CVMP gairėmis dėl valgomiesiems audiniams taikytinų išlaukos laikotarpių nustatymo³, pagal alternatyvų metodą apskaičiuota išlauka siektų 48 val., prie kurios reikėtų pridėti saugumo laikotarpį, taigi ji atitiktų 3 paras. Vis dėlto, CVMP laikėsi nuomonės, kad prie 48 val. išlaukos nebūtina pridėti tokio saugumo laikotarpio, nes praėjus 24 valandoms tik viena vertė šiek tiek viršijo 167 µg/kg ribą, o absorbcijos iš injekcijos vietos pusperiodis yra maždaug 2 valandos.

Be to, tiek pagal CVMP gairėse dėl valgomiesiems audiniams taikytinų išlaukos laikotarpių nustatymo³ aprašytą metodą (su tam tikrais apribojimais), tiek taikant statistinį metodą, apibrėžtą atsižvelgiant į saugios koncentracijos melžimo metu (angl. *safe concentration per milking*, SCPM) nustatymo metodą, ir remiantis viršutine didžiausios leidžiamosios dozės spektro riba (angl. *upper tolerable limit*, UTL) (95/95), šio tyrimo rezultatais galima pagrįsti 48 valandų išlauką;

- iš atliktų tyrimų matyti, kad liekanų koncentracija injekcijos vietoje praėjus 48 valandoms po injekcijos yra gerokai mažesnė nei 167 µg/kg, o praėjus 10 ir 12 valandų liekanų koncentracija labai skiriasi ir viršijo didžiausią leidžiamą 167 µg/kg koncentraciją. Taikant 95/95 UTL (statistinis metodas, panašus į taikomą nustatant saugią koncentraciją piene), visų tyrimų metu, praėjus 10 val. po injekcijos, apskaičiuota liekanų koncentracija gerokai viršija 167 µg/kg ribą (praėjus 10 val. tokia koncentracija nustatyta 25 atvejais). Vėlesniais laiko momentais 95/95 UTL pagrįstam skaičiavimo metodui nebepakanka statistinės galios, nes nepakanka liekanų koncentracijos verčių atitinkamais laiko momentais.

Nors dinoprosto trometaminui nenustatyta skaitinė DLLK vertė, CVMP laikėsi nuomonės, kad išlauka yra būtina, remiantis pateiktų liekanų mažėjimo tyrimų duomenimis ir vadovaujantis CVMP gairėmis dėl liekanų koncentracijos injekcijos vietoje (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ bei CVMP gairėmis dėl valgomiesiems audiniams taikytinų išlaukos laikotarpių nustatymo³.

CVMP pripažino, jog tikimybė, kad injekcijos vietos audiniai bus vartojami, yra nedidelė, nes Dinolytic ar Lutalyse gydomi gyvūnai naudojami reprodukcijos tikslais ir paprastai neskerdžiami. Nors manoma, kad nerealu, kad gyvūną gali tekti priverstinai paskersti praėjus ne daugiau kaip 3 valandoms po injekcijos ir kad tuo pat metu gali įvykti nelaimingas atsitikimas, gyvūnas tikrai gali būti paskerstas praėjus 12–24 valandoms po injekcijos (kaip nurodyta VICH GL48² 2.3.7.1 skyriuje) įvykus nelaimingam atsitikimui ir (arba) netrukus po injekcijos (blogiausiu atveju). Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad daugelyje valstybių narių veterinarijos gydytojai gali paskersti galvijus esant pagrindui priverstinai paskersti gyvūną. Be to, šie veterinariniai vaistai naudojami labai daug gyvūnų, o tai didina tikimybę, kad injekcijos vietos audiniai su PGF_{2α} liekanomis gali būti suvartoti.

LPD apskaičiuota atsižvelgiant į gimdos susitraukimus, kurie gali būti labai skausmingi ir gali kelti rimtą (persileidimo ir pirmalaikio gimdymo) pavojų visą nėštumo laikotarpį tuo atveju, kai nėščiajai jau gresia pirmalaikis gimdymas.

Atsižvelgiant į didelius veikliosios medžiagos absorbcijos skirtumus, nustatytus atliekant įvairius liekanų mažėjimo tyrimus, per pirmas valandas po injekcijos, taip pat į didelį kasmet šiuo vaistu gydomų gyvūnų skaičių ir kadangi būtina užtikrinti, kad į vartotojo organizmą nepatektų saugios koncentracijos ribą viršijantis vaisto liekanų kiekis, reikia nustatyti atitinkamą išlauką, kad būtų išvengta galimo pavojaus vartotojui, jeigu jis suvalgytų injekcijos vietos audinių.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Ižanga

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti visus turimus veterinarinių vaistų Dinolytic 12,5 mg ir 5 mg injekcinių tirpalų ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų liekanų mažėjimo duomenis ir rekomenduoti gydytų galvijų skerdenai ir subproduktams taikytinus išlaukos laikotarpius.

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

Naudos vertinimas

Nors šios kreipimosi procedūros metu konkrečiai nevertintas atitinkamų vaistų veiksmingumas gydant galvijus, laikomasi nuomonės, kad liuteolitinio poveikio požiūriu vertinami veterinariniai vaistai yra veiksmingi galvijams, jeigu jie naudojami susidarius geltonkūniui. Pagal visas indikacijas galvijams rekomenduojama dozė yra 25 mg dinoprosto vienam gyvūnui.

Rizikos vertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams ir aplinkai keliama rizika nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Nustatytas pavojus, susijęs su patvirtintų galvijams (skerdienai ir subproduktams) taikytinų išlaukos laikotarpių trukme. Naudojant kai kuriuos veterinarinius vaistus, šiuo metu nustatytos išlaukos gali nepakakti, kad dinoprosto liekanų koncentracija valgomuose audiniuose nukristų žemiau nustatytos LPD ribos, dėl to kyla pavojus vartotojams, kurie gali suvalgyti šiais vaistais gydytų galvijų injekcijos vietos audinių.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

CVMP praeityje vertino dinoprosto trometaminą¹ ir, nors buvo nuspręsta, kad nereikia nustatyti šiai medžiagai taikytinos DLLK, buvo nustatyta LPD – 0,83 µg/kg kūno svorio (tai atitinka 50 µg/60 kg asmeniui).

Siekiant užtikrinti maisto vartotojų saugumą ir iš šiais vaistais gydytų gyvūnų pagamintų maisto produktų saugumą, ir kad dinoprosto trometamino liekanų koncentracija nukristų žemiau LPD ribos, nuo injekcijos iki skerdimo turi praeiti pakankamai laiko.

Remiantis liekanų mažėjimo galvijų audiniuose tyrimais, nustatyta visų vaistų atveju galvijų skerdienai ir subproduktams taikytina 2 parų išlauka. Manoma, kad šios išlaukos pakanka vartotojų saugumui užtikrinti.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, kaip rekomenduota, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų galvijų skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius.

Bendras veterinarinių vaistų Dinolytic 12,5 mg/ml ir 5 mg/ml injekcinių tirpalų ir susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduoti vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- remdamasis turimais liekanų mažėjimo duomenimis, CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, reikėtų iš dalies pakeisti gydytų galvijų skerdienai ir subproduktams nustatytus išlaukos laikotarpius;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti Dinolytic 12,5 mg/ml ir 5 mg/ml injekcinių tirpalų ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų bei jų generinių atitikmenų, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklimas ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Veterinarinio vaisto aprašas

4.11 Išlauka

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.

Ženklinimas

8. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.

Informacinis lapelis

10. IŠLAUKA

Galvijai

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.