

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvniek u sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Apvienotā Karaliste	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Beļģija	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Beļģija	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Beļģija	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Bulgārija	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26Б, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Bulgārija	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26Б, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Čehija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Čehija	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Čehija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Dānija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Dānija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Francija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Francija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Grieķija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Grieķija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Grieķija	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Horvātija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Horvātija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Horvātija	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Igaunija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Igaunija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Igaunija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Islande	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Itālija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Itālija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Itālija	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Itālija	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Īrija	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Īrija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Īrija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Īrija	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Kipra	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Lietuva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Lietuva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Lietuva	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Lietuva	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Luksemburga	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Luksemburga	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Luksemburga	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Nīderlande	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Nīderlande	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Nīderlande	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Nīderlande	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Norvēģija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Norvēģija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Polija	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvniek u sugas	Ievadišanas veids
Polija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Polija	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Polija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Portugāle	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Portugāle	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Portugāle	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Rumānija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Rumānija	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Rumānija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Slovākija	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Slovākija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Slovākija	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Slovēnija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Slovēnija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Slovēnija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Somija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Somija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Somija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Somija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Spānija	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	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvniek u sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Spānija	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	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Spānija	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Ungārija	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Ungārija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Ungārija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Vācija	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Vācija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Vācija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Vācija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Zviedrija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Zviedrija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprosts	12.5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri
Zviedrija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

Dalībvalsts (ES/EEZ)	Reģistrācijas apliecības īpašnieki	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvniek u sugas	Ievadišanas veids
Zviedrija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprosts	5 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi	Intramuskulāri

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta izmaiņām

***Dinolytic* 12,5 mg/ml un 5 mg/ml šķīduma injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

1. Ievads

Veterinārās zāles *Dinolytic*, sinonīmisko nosaukumu zāles un ģenēriskās zāles ir šķīdumi injekcijām, kas satur 12,5 mg un 5 mg dinoprostā (dinoprostā trometamīna veidā) vienā ml. Dinoprostā trometamīns ir prostaglandīna F_{2α} (PGF_{2α}) sintētiskais analogs, ko liellopiem lieto tā luteolītiskās un/vai oksitociskās iedarbības dēļ. Šī viela ir efektīva tikai tad, ja ir aktīvs dzeltenais ķermenis.

Liellopiem ieteicamā deva visās indikācijās ir 25 mg dinoprostā vienam dzīvniekam (atbilst 2 ml zāļu ar stiprumu 12,5 mg/ml un 5 ml zāļu ar stiprumu 5 mg/ml).

Pieteikums tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, proti, kā pieteikums ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības piešķiršanai decentralizētās procedūras veidā attiecībā uz veterinārajām zālēm *Enzaprost Bovis* 12,5 mg/ml šķīduma injekcijām liellopiem, un atsaucē dalībvalsts bija Nīderlande (NL/V/0256/001/DC). Atsaucē zāles ir *Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen*, tās tirgū piedāvā uzņēmums *Zoetis*, un tās nacionālo procedūru veidā dažādās ES dalībvalstīs ir reģistrētas kopš 2015. gada kā sortimenta paplašinājums sākotnējiem pilnīgajiem *Dinolytic* zāļu dosjē, kas ar stiprumu 5 mg/ml reģistrētas kopš 1986. gada.

Kaut gan bioekvivalence starp *Enzaprost Bovis* 12,5 mg/ml šķīdumu injekcijām liellopiem un atsaucē zālēm tika pieņemta, minētajā decentralizētajā procedūrā Francija un citas dalībvalstis nepiekrita nulle dienu ilgam ierobežojumu periodam liellopu produkcijas (gaļas un blakusproduktu) izmantošanā. Aktīvās vielas dinoprostā trometamīna statuss paredz, ka "nav nepieciešama maksimāli pieļaujamā atlieku daudzuma (MRL) robežvērtība", bet CVMP iepriekš ir noteikusi pieļaujamo diennakts devu (PDD) 0,83 µg dinoprostā uz kg ķermeņa masas (ķ. m.) (atbilst 50 µg uz 60 kg smagu personu)¹. Tika pieņemts, ka uzturā tiek patērēti 0,3 kg muskuļu (no injekcijas vietas), tas atbilst maksimālajam pieļaujamajam daudzumam 167 µg/kg muskuļu. Atlieku izzušanas pētījumā 24 stundas pēc ārstēšanas tika novēroti atlieku rādītāji, kas pārsniedz maksimālo pieļaujamo līmeni. Francija uzskatīja, ka pieejamā informācija kopumā norāda uz to, ka nulle dienu ilgs ierobežojumu periods var nebūt pietiekams, lai garantētu patērētāju drošību.

Turklāt tiek norādīts, ka veterinārajām zālēm ar tādu pašu stiprumu (12,5 mg/ml un 5 mg/ml) un ar reģistrācijas apliecības īpašnieku (RAĪ) *Zoetis* ES dalībvalstīs ir noteikti atšķirīgi ierobežojumu periodi liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā, proti, no nulles līdz trim dienām.

Francija uzskatīja, ka nolūkā aizsargāt Eiropas Savienības patērētāju drošību ir jāpārskata, vai ierobežojumu periodi liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā ir pietiekami, un nodeva šo lietu Veterināro zāļu komitejai (CVMP).

Tāpēc 2019. gada 3. septembrī Francija uzsāka procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu attiecībā uz veterinārajām zālēm *Dinolytic*, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm, kas satur 12,5 mg un 5 mg dinoprostā vienā ml un ir pieejamas kā šķīdums intramuskulārām injekcijām liellopiem. CVMP tika lūgts pārskatīt visus pieejamos datus par atlieku izzušanu un ieteikt ierobežojumu periodus ārstētu liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanai.

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

2. Pieejamo datu apspriešana

RAĪ iesniegtie dati

Tika iesniegts dažādos *Zoetis* veiktos pētījumos izmantoto zāļu sastāvs, kā arī *Ceva Santé Animale* reģistrēto zāļu sastāvs. Tā kā šie preparāti ir ļoti līdzīgi, *CVMP* uzskatīja, ka visām šajā pārvērtēšanas procedūrā iesaistītajām veterinārajām zālēm varētu būt piemērojams kopīgs ierobežojumu periods.

Komitejai tika iesniegti septiņi atlieku izzušanas pētījumi ar liellopiem. Divi pētījumi tika veikti ar radioaktīvi iezīmēta dinoprostā šķīdumu ($\text{PGF}_{2\alpha}$). Pieci pētījumi tika veikti ar *Lutalyse* 5 mg/ml, kas ir tādas pašas zāles kā *Dinolytic* 5 mg/ml, un divi no tiem atbilda labai laboratorijas praksei (LLP).

Pieci pētījumi bija veikti pirms 1982. gada, un divi LLP atbilstoši pētījumi tika veikti 2007. un 2009. gadā (to abu ziņojumi publicēti 2009. gadā).

Dinoprostā trometamīnu ievadīja intramuskulāri 25 mg devā vienam dzīvniekam (tā ir ieteicamā deva), izņemot divos pētījumos, kurus veica ar radioaktīvi iezīmētu dinoprostā trometamīnu un kurus uzskata tikai par informatīviem.

Dinoprostā trometamīna atliekas mērija ar radioaktivitāti (2 pētījumi, 1976. un 1977. gadā), radioimūntestu (RIT) (3 pētījumi, 1978., 1979. un 1982. gadā), ar imūnfermentatīvo analīzi (*ELISA*) (1 pētījums, veikts 2007. gadā un ziņojums izdots 2009. gadā) vai ar šķīduma hromatogrāfiju–masas spektrometriju (*LC-MS*) (1 pētījums, 2009. gada aprīlī).

Tika iesniegts arī viens LLP atbilstošs *in vivo* bioekvivalences pētījums ar *Lutalyse* 5 mg/ml un *Lutalyse* 12,5 mg/ml un LLP atbilstošs panesības pētījums ar *Lutalyse* 12,5 mg/ml. Abos pētījumos 25 mg dinoprostā devu ievadīja intramuskulāri.

MRL statuss

Tā kā aktīvajai vielai dinoprostā trometamīnam ir statuss “MRL nav nepieciešams”, kā atsaucēs vērtību izmanto PDD vērtību. *CVMP* noteica, ka PDD ir 0,83 µg uz kg ķ. m. (atbilst 50 µg 60 kg smagai personai)¹.

Saskaņā ar *CVMP* MRL kopsavilkuma ziņojumu¹ dinoprostā trometamīnam ir ārkārtīgi īss izdalīšanās pusperiods, kas ilgst tikai dažas minūtes, un tas gandrīz pilnīgi tiek izvadīts pēc vienas vai divām pasāžām caur aknām un/vai plaušām, un nav konstatēta dinoprostā vai tā atlieku uzkrāšanās asinīs pēc atkārtotas injekcijas liellopiem vienreiz dienā. Tāpēc ierobežojumu perioda izvērtēšanā tika ņemti vērā tikai injekcijas vietas audi.

Lai noskaidrotu ierobežojumu periodus, tika noteikta robežvērtība 167 µg/kg injekcijas vietas audiem, pamatojoties uz PDD 50 µg vienai personai dienā un uzņemto daudzumu 300 g audu no injekcijas vietas (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Dati par atlieku izzušanu liellopu gaļā un blakusproduktos

RAĪ *Zoetis* iesniedza divus LLP neatbilstošus pētījumus, kas veikti ar ^3H - $\text{PGF}_{2\alpha}$ šķīdumu attiecīgi 1976. un 1977. gadā. Abos pētījumos zāles katrai govij divas reizes ievadīja intramuskulāri devā, kas ir nedaudz mazāka par ieteicamo devu (25 mg vienam dzīvniekam), un ar 11 dienu starplaiku.

CVMP šos abus vecos atlieku izzušanas pētījumus uzskatīja tikai par informatīviem, jo tie nav veikti saskaņā ar pašreizējiem standartiem un tiem bija neatbilstoši sagatavoti ziņojumi.

Zoetis arī iesniedza atlieku izzušanas pētījumu, kas 1982. gadā veikts ar preparātu “Pronalgonā F injekciju šķīdums dzīvniekiem”, kas saskaņā ar RAĪ norādīto atbilst zālēm *Lutalyse* 5 mg/ml.

Divpadsmit dzīvniekus ārstēja ar vienreizēju intramuskulāru injekciju ar devu 25 mg PGF_{2α}, un tos nokāva 12, 24, 48, 72 stundas pēc ārstēšanas. Ar RIT metodi tika analizēti muskuļi, aknas, nieres, tauki, tievā zarna, sirds un injekcijas vieta. No ēdamajiem audiem visaugstākais PGF_{2α} atlieku līmenis bija injekcijas vietā 12 stundas pēc ārstēšanas, un tas pārsniedza maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg. Pēc 24 stundām ikvienam individuālam dzīvniekam PGF_{2α} atlieku līmenis injekcijas vietā bija zemāks par robežvērtību 167 µg/kg.

CVMP uzskatīja, ka no šī atlieku izzušanas pētījuma nevar iegūt uzticamu ierobežojumu periodu. Pētījumam ir daži trūkumi (nav precizēts LLP statuss, dzīvnieku skaits katrā kaušanas laika punktā, un injekcijas vietu paraugu ņemšanas procedūras neatbilst VICH GL48² ieteikumiem, nav zināms glabāšanas ilgums pirms analīzes un PGF_{2α} stabilitāte saldētos audu paraugos). Taču šis pētījums joprojām palīdz noteikt ierobežojumu periodu, jo tajā tiek parādīts, ka atlieku izzušana kopumā ir strauja un izzušanas kinētika starp individuāliem liellopiem nozīmīgi atšķiras.

Zoetis iesniedza divus LLP atbilstošus atlieku izzušanas pētījumus.

Viens no pētījumiem tika veikts 2009. gadā ar kontrolētu intravaginālu zāles izdalošu (*CIDR*) ieliktni (1,94 g progesterona uz ierīci) un ar *Lutalyse* 5 mg/ml. Zāles ievadīja 25 govīm ar vienu intramuskulāru injekciju ar devu 25 mg PGF_{2α}. No šiem 25 dzīvniekiem 13 dzīvniekus ārstēja ar *CIDR* ieliktni 7 dienas pirms dinoprostā ievadīšanas.

Dzīvnieki tika kauti aptuveni 10 stundas pēc *CIDR* ieliktna izņemšanas un dinoprostā ievadīšanas. Injekcijas vietas analizēja ar LC-MS metodi.

Aptuveni 10 stundas pēc PGF_{2α} injicēšanas atlieku līmenis injekcijas vietās bija ļoti mainīgs un bija diapazonā no 2,29 līdz 497 µg/kg (*CIDR* + *Lutalyse* grupa) un no 2,04 līdz 2620 µg/kg (*Lutalyse* grupa). Tika secināts, ka 10 stundas pēc zāļu ievadīšanas PGF_{2α} atlieku daudzums injekcijas vietā 6 no 25 dzīvniekiem pārsniedza maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg.

CVMP uzskatīja, ka šis atlieku izzušanas pētījums ir tikai informatīvs, jo tam ir vairāki trūkumi. Paraugu ņemšana no injekcijas vietas nenotika saskaņā ar VICH GL48 ieteikumiem². Kaut gan injekcijas vietas kodola paraugu svārs atbilst vadlīnijām, netika paņemti apkārtējo audu paraugi, kas svērtu ±300 g. Tāpēc nav iespējams pārliecināties, vai ievāktie paraugi atspoguļo audu paraugus reģionā, kurā rodas maksimālā atlieku koncentrācija. Nav zināms, kāds ir audu paraugu glabāšanas ilgums pirms analīzes un PGF_{2α} stabilitāte saldētos audu paraugos. Turklāt tikai vienā kaušanas laika punktā (10 stundas) dažu atlieku daudzums pārsniedza maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg, tāpēc no šī pētījuma nevar izdarīt uzticamus secinājumus par ierobežojumu periodu. Tomēr tas norāda, ka atlieku izzušanas pētījumā individuāliem dzīvniekiem nozīmīgi atšķiras atlieku daudzums injekcijas vietā.

Cits LLP atbilstošs atlieku izzušanas pētījums tika veikts ar *Lutalyse* 5 mg/ml 2007. gadā, un tā ziņojums tika publicēts 2009. gada janvārī. Divpadsmit govīs iedalīja trijās grupās pa četriem dzīvniekiem katrā grupā, un tās ārstēja ar divām intramuskulārām injekcijām ar devu 25 mg PGF_{2α}, kas ievadīta ar 12 stundu starplaiku. Dzīvnieki saņēma divkārtšu ieteicamo devu, un bija paredzams, ka tas neietekmēs atlieku izzušanas rezultātus injekcijas vietā, kas bija šī pētījuma mērķis. Dzīvniekus no T01, T02 un T03 grupas nokāva attiecīgi 24 stundas, 48 stundas un 72 stundas pēc pirmās injekcijas ievadīšanas, un analīzei tika paņemti abu injekcijas vietu paraugi. Datus ieguva 12 stundas un 24 stundas pēc ārstēšanas T01 grupā, 36 stundas un 48 stundas pēc ārstēšanas T02 grupā un 60 stundas un 72 stundas pēc ārstēšanas T03 grupā. PGF_{2α} koncentrāciju injekcijas vietā un tās tuvā apkārtnē esošajiem audos noteica ar validētu ELISA metodi. Injekcijas vietas paraugu svārs neatbilst VICH GL48 ieteikumiem². Ne visas veiktās atsevišķās analīzes atbilda visiem protokolā noteiktajiem

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](#)

pareizības un precizitātes validēšanas kritērijiem. Taču pieņemamajās analizēs tika iegūti pietiekami dati, lai noteiktu PGF_{2α} atlieku izzušanas profilu injekcijas vietā.

Pamatojoties uz validētiem rezultātiem, divās no četrām injekcijas vietām PGF_{2α} atlieku daudzums pēc 12 stundām pārsniedza maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg (245 un 647 µg/kg). Pēc 24 stundām PGF_{2α} atlieku daudzums (8,01, 9,36, 12,6 un 17,5 µg/kg) visiem četriem dzīvniekiem bija zemāks par šo robežvērtību. Pēc 36 un 48 stundām tika validēta tikai viena PGF_{2α} atlieku vērtība grupā no četriem paraugiem, un tā bija zemāka par 167 µg/kg. Pārējie nevalidētie rezultāti arī bija zemāki par 167 µg/kg. Pēc 60 stundām četri nevalidētie rezultāti (maks. 13,9 µg/kg) bija zemāki par 167 µg/kg. Rezumējot 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas ir pirmais atskaites punkts, kad PGF_{2α} atlieku daudzums injekcijas vietā nepārsniedza maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg.

CVMP uzskatīja, ka šis pētījums ir noteicošais ierobežojumu perioda noteikšanai. Tomēr daži tā trūkumi (nav zināma aktīvās vielas stabilitāte saldētos paraugos, nav analizēta lielākā daļa dzīvnieku paraugu nākamajos laika atskaites punktos pēc 24 stundu paraugiem) norāda vajadzību izskatīt arī citus pieejamos pētījumus, kas liecina par lielām atšķirībām starp individuāliem dzīvniekiem un iespējamību, ka dažos atsevišķos paraugos atlieku daudzums pārsniedz 167 µg/kg sliekšni.

Statistisko metodi nevar izmantot 36 stundu un 48 stundu laika atskaites punktiem, jo nebija pietiekami daudz validētu atlieku koncentrācijas vērtību. Komiteja uzskatīja, ka no šī LLP atbilstošā atlieku izzušanas pētījuma var atvasināt 48 stundu ilgu ierobežojumu periodu, t. i., 24 stundas un papildus drošības rezerve 30 % (pamatojoties uz puskvantitatīvu analītisko metodi un to, ka trūkst validētu rezultātu par pēdējiem laika atskaites punktiem un starp individuāliem dzīvniekiem ir lielas atšķirības 12 stundu laika atskaites punktā), saskaņā ar CVMP vadlīnijām par ierobežojumu periodu noteikšanu ēdamiem audiem (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP izskatīja vēl divus pētījumus, kuri iekļauti MRL vērtējumā.

Viens pētījums bija veikts 1978. gadā ar zālēm *Lutalyse* 5 mg/ml, iesaistot divpadsmit ārstētos dzīvniekus (4 dzīvnieki vienā ārstētajā grupā) un kontroles grupu ar 6 dzīvniekiem. Divpadsmit govīs ārstēja ar vienreizēju intramuskulāru injekciju ar 25 mg dinoprostu devu.

Dzīvniekus nokāva 24, 48 un 72 stundas pēc ārstēšanas, un injekcijas vietas paraugus (100 g) analizēja, izmantojot RIT metodi. Atliekas injekcijas vietās 24 stundas pēc PGF_{2α} injicēšanas bija robežās no 6,1 līdz 198,1 µg/kg (*Lutalyse* grupā) un no 1,2 līdz 2,9 µg/kg (kontroles grupā), kas norāda uz nozīmīgām atšķirībām starp individuāliem dzīvniekiem. Atlieku daudzums injekcijas vietā 48 stundu laikā pēc injekcijas atkal uzrādīja sākotnējo līmeni.

Vienam dzīvniekam atlieku līmenis injekcijas vietā 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas bija 198,1 µg/kg, tāpēc, patērējot uzturā no šī dzīvnieka iegūtos injekcijas vietas audus, tiktu pārsniegts maksimālais pieļaujamais līmenis 167 µg/kg. Atlieku līmenis 48 stundas pēc zāļu ievadīšanas visiem četriem dzīvniekiem bija zemāks par 167 µg/kg. Saskaņā ar CVMP vadlīnijām par ierobežojumu periodu noteikšanu ēdamiem audiem³, izmantojot statistisko metodi, tiktu noteikts 38,25 stundas ilgs ierobežojumu periods, kas noapaļojot ir 48 stundas. Taču nav sasniegta dispersijas homogenitāte, kas būtu gaidāma injekcijas atliekām laika atskaites punktā, kas ir tik tuvu ievadīšanas brīdim.

CVMP uzskatīja, ka šis atlieku izzušanas pētījums ir papildinošs, bet ne noteicošs, jo tam ir daži trūkumi (PGF_{2α} atliekas mērija tikai injekcijas vietā, paraugi no injekcijas vietas netika ņemti saskaņā ar VICH GL48 ieteikumiem², un nav zināms, kāda ir PGF_{2α} stabilitāte saldētos audu paraugos pirms analīzes). Tomēr šī pētījuma rezultāti, kas pamato vismaz 48 stundas ilgu ierobežojumu periodu, ir jāņem vērā ierobežojumu perioda noteikšanā.

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

Otrais atlieku izžušanas pētījums, kas balstīts uz *MRL* dokumentāciju, tika veikts 1979. gadā ar zālēm *Lutalyse* 5 mg/ml. Sešas govīs ārstēja ar vienreizēju intramuskulāru injekciju ar 25 mg dinoprostu. Dzīvniekus nokāva 24, 48 un 72 stundas pēc ārstēšanas, un injekcijas vietas paraugus un injekcijas neskarto muskuļu paraugus analizēja, izmantojot RIT metodi. Atlieku līmenis injekcijas vietā 24 stundas pēc *Lutalyse* 5 mg/ml ievadīšanas bija zemāks par maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg.

CVMP uzskata, ka šis vecais atlieku izžušanas pētījums ir tikai informatīvs, jo tam ir daži trūkumi, piemēram, saistībā ar dzīvnieku skaitu, injekcijas vietas paraugu ņemšanu un atlieku stabilitāti.

Ierobežojumu perioda noteikšana

Kopumā pētījumi liecina, ka atlieku daudzums injekcijas vietā pārsniedz maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg laika atskaites punktos līdz 24 stundām pēc ārstēšanas. Daži pētījumi izceļ nozīmīgas atšķirības starp individuāliem dzīvniekiem (1982. g., 2009. g. aprīlī) attiecībā uz aktīvās vielas uzsūkšanos, izplatīšanos un izžušanu līdz 48 stundām pēc injekcijas. Atlieku daudzums 24 stundu laika atskaites punktā bija zemāks par maksimāli pieļaujamo līmeni 167 µg/kg visos pētījumos, izņemot 1978. gadā veikto pētījumu, kurā vienam paraugam atlieku koncentrācija 24 stundas pēc injekcijas bija 198,1 µg/kg, tādējādi pārsniedzot maksimālo pieļaujamo robežvērtību. Paraugiem, kas analizēti 48 stundas pēc ārstēšanas, atlieku daudzums injekcijas vietā vienmēr bija zemāks par šo robežvērtību.

Pamatojoties uz noteicošo pētījumu (veikts 2007. gadā un ziņojums publicēts 2009. gada janvārī) un citiem pētījumiem, kurus iesniedza RAĪ *Zoetis*, kā arī tiem, kas balstīti uz *MRL* dokumentāciju, varētu noteikt 48 stundas ilgu ierobežojumu periodu. Ierosinājumā ņemti vērā šādi fakti:

- LLP principiem atbilstošajā pētījumā, kuru *Zoetis* veica 2009. gada janvārī, no 24 stundām pēc injekcijas netika novērotas nekādas atlieku vērtības, kas pārsniegtu no PDD atvasināto robežvērtību 167 µg/kg;
- ir nepieciešama 30 % liela drošības rezerve, jo starp individuāliem dzīvniekiem ir nozīmīgas atšķirības (1982. g. un 2009. g. aprīlī veiktie pētījumi);
- vienā pētījumā, kas balstīts uz *MRL* dokumentāciju (1978. gadā), vienam dzīvniekam 24 stundas pēc zāļu ievadīšanas injekcijas vietā tika atrasts atlieku daudzums, kas pārsniedz 167 µg/kg no PDD (198,1 µg/kg). Saskaņā ar CVMP vadlīnijām par ierobežojumu periodu noteikšanu ēdamiem audiem³, izmantojot alternatīvu metodi, tiktu noteikts 48 stundas ilgs ierobežojumu periods un papildus drošības rezerve, iegūstot 3 dienas ilgu ierobežojumu periodu. Tomēr CVMP uzskatīja, ka šādu drošības rezervi nav nepieciešams pievienot 48 stundas ilgam ierobežojumu periodam, jo 24 stundu laika atskaites punktā tikai viena vērtība pārsniedza 167 µg/kg robežvērtību un uzsūkšanās pusperiods injekcijas vietā ir aptuveni 2 stundas.

Turklāt gan statistiskā metode no CVMP vadlīnijām par ierobežojumu periodu noteikšanu ēdamiem audiem³ (ar dažiem ierobežojumiem), gan statistiskā pieeja, kuru iedvesmojusi "metode drošās koncentrācijas noteikšanai vienā slaukšanas reizē (SCPM)" un kas balstīta uz augstāko pieļaujamo robežvērtību (UTL) 95/95, pamato 48 stundas ilgu ierobežojumu periodu, atsaucoties uz rezultātiem no šī pētījuma;

- pieejamie pētījumi liecina, ka 48 stundu laika atskaites punktā atlieku daudzums injekcijas vietā ir daudz zemāks par robežvērtību 167 µg/kg, savukārt 10 un 12 stundu laika punktos atlieku daudzums ir ļoti mainīgs un pārsniedz maksimālo pieļaujamo līmeni 167 µg/kg. Visos pētījumos izmantotā UTL 95/95 (līdzīga statistiskā pieeja kā SCPM metode pienam) 10 stundas pēc zāļu ievadīšanas lielākoties pārsniedz 167 µg/kg (25 atsevišķas atlieku koncentrācijas vērtības 10 stundu laika atskaites punktā). Vēlākos laika atskaites punktos UTL 95/95

aprēķinam trūkst datu, jo nav pieejams pietiekami daudz atlieku koncentrācijas vērtību katrā laika atskaides punktā.

Kaut gan dinoprostā trometamīnam nav skaitliska *MRL*, *CVMP* uzskatīja, ka ir nepieciešams ierobežojumu periods, pamatojoties uz datiem no iesniegtajiem atlieku izzušanas pētījumiem un saskaņā ar *CVMP* vadlīnijām par atliekām injekcijas vietā (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴, kā arī *CVMP* vadlīnijām par ierobežojumu periodu noteikšanu ēdamiem audiem³.

CVMP atzina, ka injekcijas vietas audi uzturā varētu tikt patērēti retos gadījumos, jo ar *Dinolytic/Lutalyse* ārstētie dzīvnieki ir paredzēti reproduktīviem mērķiem un parasti netiek sūtīti uz kaušanu. Kaut gan neatliekama kaušana 3 stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas un vienlaicīgs negadījums netiek uzskatīts par reālistisku scenāriju, iespējama kaušana 12 līdz 24 stundu laikā pēc zāļu ievadīšanas, kā noteikts VICH GL48² 2.3.7.1. iedaļā, ir reālistiska, ja zāļu ievadīšanas laikā/uzreiz pēc tās notiek kāds negadījums (sliktākais scenārijs). Jānorāda, ka vairākās dalībvalstīs liellopus fermā drīkst nokaut veterinārārsti, ja kaušanai ir neatliekami iemesli. Turklāt šīs veterinārās zāles izmanto liela skaita dzīvnieku, un tas palielina iespējamību, ka uzturā var tikt patērēti audi no injekcijas vietas ar PGF_{2α} atliekām.

PDD ir balstīta uz dzemdes kontrakcijām, kas var būt ļoti sāpīgas un var izraisīt potenciāli nopietnu risku (spontānais aborts un priekšlaicīgas dzemdības) visas grūtniecības laikā gadījumos, kad jau ir priekšlaicīgu dzemdību risks.

Tā kā dažādos atlieku izzušanas pētījumos ir novērota ļoti atšķirīga aktīvās vielas uzsūkšanās pirmajās stundās pēc injekcijas, ik gadu ar šīm zālēm ārstē daudzus dzīvniekus, un, tā kā ir jānovērš jebkāds risks pakļaut patērētājus tādām zāļu atlieku daudzumam, kas pārsniedz drošo koncentrāciju, ir jānosaka atbilstošs ierobežojumu periods nolūkā novērst iespējamos riskus patērētājiem pēc injekcijas vietas audu uzņemšanas uzturā.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

CVMP tika lūgts izskatīt visus pieejamos atlieku izzušanas datus par veterinārajām zālēm *Dinolytic* 12,5 mg un 5 mg šķīdums injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zālēm un ģenēriskajām zālēm un ieteikt atbilstošus ierobežojumu periodus ārstētu liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanai.

Ieguvumu novērtējums

Lai gan šajā pārvērtēšanas procedūrā netika īpaši vērtēta attiecīgo zāļu efektivitāte liellopiem, tiek uzskatīts, ka, pateicoties luteolītiskajai iedarbībai, vērtējamās veterinārās zāles ir efektīvas liellopiem, ja vien tiem ir aktīvs dzeltenais ķermenis. Ieteicamā deva visās indikācijās liellopiem ir 25 mg dinoprostā vienam dzīvniekam.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam un risks videi.

Ir konstatēts risks saistībā ar atļauto ierobežojumu periodu ilgumu liellopu produkcijas (gaļas un blakusproduktu) izmantošanā. Dažām veterinārajām zālēm pašlaik noteiktais ierobežojumu periods var būt nepietiekams, lai dinoprostā atliekas nokristos zem noteiktā PDD līmeņa ēdamiem audiem, un tas rada risku patērētājiem, kuri uzturā uzņem injekcijas vietas audus no liellopiem, kas ārstēti ar šīm zālēm.

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

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

CVMP ir iepriekš vērtējusi dinoprosta trometamīnu,¹ un, lai gan tika uzskatīts, ka MRL nav nepieciešams, tika noteikta PDD 0,83 µg/kg ķermeņa masas (atbilst 50 µg 60 kg personai).

Lai garantētu drošību patērētājiem, kuri uzturā uzņem pārtiku un pārtikas produktus no dzīvniekiem, kas ārstēti ar šīm zālēm, un lai dinoprosta trometamīna atlieku līmenis samazinātos zem PDD, ir jānodrošina pietiekams starplaiks starp ārstēšanu un dzīvnieka kaušanu.

Pamatojoties uz atlieku izzušanas pētījumiem ar liellopu audiem, visām zālēm ir noteikts 2 dienas ilgs ierobežojumu periods liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā. Šāds ierobežojumu periods tiek uzskatīts par pietiekamu, lai garantētu patērētāju drošību.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Nemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, CVMP secināja, ka patērētāju drošības nolūkos ierobežojumu periods ārstētu liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā ir jāmaina, kā ieteikts.

Veterināro zāļu *Dinolytic* 12,5 mg/ml un 5 mg/ml šķīdums injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu vispārējā ieguvumu un riska attiecība paliek pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu informācijā tiek ieviestas ieteiktās izmaiņas.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pamatojoties uz pieejamajiem atlieku izzušanas datiem, CVMP uzskatīja, ka patērētāju drošības nolūkos ir jāgroza ierobežojumu periods ārstētu liellopu gaļas un blakusproduktu izmantošanā;
- CVMP uzskatīja, ka šajā procedūrā vērtēto zāļu kopējā ieguvumu un riska attiecība joprojām bija pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā;

CVMP ieteica mainīt *Dinolytic* 12,5 mg/ml un 5 mg/ml šķīduma injekcijām, sinonīmisko nosaukumu zāļu un ģenērisko zāļu reģistrācijas apliecības noteikumus, kā norādīts I pielikumā un kam III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Veterināro zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo punktu izmaiņas

Zāļu apraksts

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Liellopi.

Gājai un blakusproduktiem: 2 dienas.

Marķējums

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ
--

Liellopi.

Gājai un blakusproduktiem: 2 dienas.

Lietošanas instrukcija

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Liellopi.

Gājai un blakusproduktiem: 2 dienas.