

Anness I

**Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwiet tal-prodotti
medicinali veterinarji, speċi ta' annimal, mnejn jingħata, id-
detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati
Membri**

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
L-Awstrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Awstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Awstrija	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Belġju	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Belġju	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Belġju	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Bulgarija	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 265, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
Il-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	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Kroazja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Kroazja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Kroazja	Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	DINOLYTIC, 5 mg/mL, otopina za injekciju, za goveda, konje i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ċipru	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Repubblika Ċeka	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne Cedex France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ injekční roztok pro skot	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
Ir-Repubblika Ċeka	Zoetis Česká republika s. r. o. Náměstí 14. října 642/17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Repubblika Ċeka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Id-Danimarka	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Id-Danimarka	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Estonja	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Estonja	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
L-Estonja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Finlandja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Finlandja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Finlandja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Finlandja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Franza	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Franza	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
Franza	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Franza	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Ġermanja	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Greċja	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
Il-Greċja	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Greċja	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Ungerija	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Ungerija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost T 5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére A.U.V.	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Ungerija	Ceva-Phylaxia Zrt., 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák részére A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Iżlanda	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
L-Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Italja	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Italja	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
L-Italja	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost 5 mg/ml Soluzione iniettabile per bovini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Italja	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Latvja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Latvja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Latvja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Latvja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Litwanja	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
Il-Litwanja	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulëms	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Litwanja	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Litwanja	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulëms	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Lussemburgu	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Lussemburgu	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Lussemburgu	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
In-Norveġja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jingħata
In-Norveġja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Polonja	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Polonja	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Polonja	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Polonja	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Portugall	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés - Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
Il-Portugall	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Il-Portugall	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, siunos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Rumanija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Repubblika Slovakka	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
Ir-Repubblika Slovakka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Repubblika Slovakka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Is-Slovenja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Is-Slovenja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Is-Slovenja	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Spanja	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	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
Spanja	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Spanja	Zoetis Spain, SL Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial la Moraleja 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	DINOLYTIC 5 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y caballos	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Spanja	Ceva Salud Animal, S.A. Avda. Diagonal 609-615 Barcelona 08028 Spain	Enzaprost T 5 mg/ml solución inyectable para bovino y porcino	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Iżvezja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Iżvezja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
L-Iżvezja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Mnejn jingħata
L-Iżvezja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
In-Netherlands	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic hoge conenctratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
In-Netherlands	Ceva Santé 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
In-Netherlands	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic 5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en paarden	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
In-Netherlands	Ceva Santé Animjale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Renju Unit	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall-injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' animal	Mnejn jinghata
Ir-Renju Unit	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Renju Unit	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost 5 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pig	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli
Ir-Renju Unit	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzzjoni għall- injezzjoni	Frat	Ġol-muskoli

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Dinolytic 12.5 mg/ml u 5 mg/ml soluzzjonijiet għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu (Ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Il-prodotti mediċinali veterinarji Dinolytic u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu huma soluzzjonijiet għall-injezzjoni li fihom 12.5 mg u 5 mg ta' dinoprost (bħala dinoprost tromethamine) għal kull ml. Dinoprost tromethamine huwa analogu sintetiku ta' prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), użat fil-frat għall-effetti luteolitici u/jew ossitossici tiegħu. Din is-sustanza hija effettiva biss fil-każ ta' corpus luteum attiv.

Għall-frat, id-doża rakkomandata għall-indikazzjonijiet kollha hija 25 mg ta' dinoprost għal kull animal (ekwivalenti għal 2 ml tal-prodotti ta' 12.5 mg/ml u 5 ml tal-prodotti ta' 5 mg/ml).

Ġiet ippreżentata applikazzjoni skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, jiġifieri, applikazzjoni ġenerika għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont il-proċedura deċentralizzata għall-prodotti mediċinali veterinarji Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-frat, bin-Netherlands bħala l-Istat Membru ta' referenza (NL/V/0256/001/DC). Il-prodott ta' referenza huwa Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, imqiegħed fis-suq minn Zoetis u awtorizzat skont il-proċedura nazzjonali f'diversi Stati Membri sa mill-2015, bħala estensjoni ta' linja tad-dossiers sħaħ originali tal-prodotti Dinolytic irreġistrati b'qawwa ta' 5 mg/ml sa mill-1986.

Matul il-proċedura deċentralizzata msemija hawn fuq, għalkemm il-bijoekwivalenza bejn Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-frat u l-prodott ta' referenza ġiet aċċettata, Franza u Stati Membri oħra ma qablux mal-perjodu ta' tiżmim ta' żero jiem għall-frat (laħam u l-ġewwieni). Is-sustanza attiva dinoprost tromethamine għandha status ta' "l-ebda livell massimu ta' residwi (MRL) meħtieġ", iżda doża aċċettabbli ta' kuljum (ADI, acceptable daily intake) ta' 0.83 µg dinoprost għal kull kg piż tal-ġisem (bw, body weight) (ekwivalenti għal 50 µg għal kull persuna ta' 60 kg) ġiet stabbilita qabel mis-CVMP¹. Meta jitqies il-konsum ta' muskolu ta' 0.3 kg (sit tal-injezzjoni), dan jikkorrispondi għal livell massimu permissibbli ta' 167 µg/kg ta' muskolu. Fi studju dwar it-tnaqqis tar-residwi 24 siegħa wara t-trattament, ġew osservati livelli ta' residwi 'l fuq mil-livell massimu permissibbli. Franza qieset li l-informazzjoni ġenerali disponibbli turi li perjodu ta' tiżmim ta' żero jiem jista' ma jkunx biżżejjed biex jiżgura s-sikurezza tal-konsumatur.

Barra minn hekk, ġie nnotat li għall-prodotti mediċinali veterinarji tal-istess qawwa (12.5 mg/ml u 5 mg/ml) u d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) Zoetis, l-Istati Membri fl-UE kollha stabbilixxew perjodi ta' tiżmim differenti għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat, jiġifieri bejn żero u tlett ijiem.

Franza kkunsidrat li huwa fl-interess tal-protezzjoni tas-sikurezza tal-konsumatur fl-Unjoni li tiġi rieżaminata l-adegwatezza tal-perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat u rreferiet il-kwistjoni lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP).

Għalhekk, fit-3 ta' Settembru 2019, Franza bdiet proċedura skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE, għall-prodotti mediċinali veterinarji li Dinolytic u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu, li fihom 12.5 mg u 5 mg ta' dinoprost għal kull ml ippreżentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjoni għall-użu ġol-muskoli fil-frat. Is-CVMP intalab biex jirrieżamina d-data kollha

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

disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi u biex jirakkomanda perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni derivat mill-frat ittrattati.

2. Diskussjoni dwar id-*data* disponibbli

Data pprovduta mill-MAHs

Ġiet ipprovduta l-kompożizzjoni tal-prodotti użati fl-istudji differenti li saru minn Zoetis, kif ukoll il-kompożizzjoni tal-prodotti rreġistrati minn Ceva Santé Animale. Il-formulazzjonijiet huma simili ħafna, is-CVMP qies li perjodu ta' tiżmim komuni jista' jkun applikabbli għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha involuti f'din il-proċedura ta' referenza.

Il-Kumitat sarulu disponibbli seba' studji dwar ir-residwi fil-frat. Saru żewġ studji b'soluzzjoni ta' dinoprost radjutikkettat (PGF_{2α}). Saru ħames studji b'Lutalyse 5 mg/ml li huwa l-istess prodott bħal Dinolytic 5 mg/ml, li tnejn minnhom kienu konformi ma' Prattika Tajba tal-Laboratorju (GLP).

Ħames studji saru qabel l-1982 u żewġ studji konformi mal-GLP saru fl-2007 u fl-2009 (it-tnejn li huma ġew irrapportati fl-2009).

Dinoprost tromethamine ngħata ġol-muskoli b'doża ta' 25 mg għal kull animal (id-doża rakkomandata), ħlief fiż-2 studji li saru b'dinoprost tromethamine radjutikkettat li kienu kkunsidrati bħala informattivi biss.

Ir-residwi ta' Dinoprost tromethamine ġew imkejla permezz ta' jew radjuattività (żewġ studji, 1976 u 1977), radjuimmunoassaġġ (RIA, radioimmunoassay) (3 studji, 1978, 1979 u 1982), assaġġ ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA) (studju wieħed, li sar fl-2007 u rrapportat f'Jannar 2009) jew kromatografija likwida-spettrometrija tal-massa (LC-MS, liquid chromatography-mass spectrometry) (studju tal-1 ta' April 2009).

Barra minn hekk, sar studju tal-bijoequivalenza *in vivo* konformi mal-GLP b'Lutalyse 5 mg/mL u Lutalyse 12.5 mg/ml, u ġie pprovdut studju ta' tolleranza konformi mal-GLP b'Lutalyse 12.5 mg/ml. Fiż-żewġ studji doża ta' 25 mg ta' dinoprost ingħatat minn ġo muskolu.

Status tal-MRL

Minħabba li s-sustanza attiva dinoprost tromethamine għandha status ta' "l-ebda MRL meħtieġ", il-valur tal-ADI jintuża bħala valur ta' referenza. Is-CVMP stabbilixxa ADI ta' 0.83 µg għal kull kg bw (li jikkorrispondi għal 50 µg għal persuna ta' 60 kg)¹.

Skont ir-Rapport ta' Sommarju tal-MRL tas-CVMP¹, dinoprost tromethamine għandu nofs ħajja estremament qasira ta' ftit minuti biss, jitneħħa kważi kompletament wara passaġġ wieħed jew tnejn mill-fwied u/jew mill-pulmun u ma ġiet osservata l-ebda akkumulazzjoni ta' dinoprost jew residwi tiegħu fid-demm wara injezzjoni ripetuta ta' kuljum lill-frat. Għaldaqstant, huwa kkunsidrat biss it-tessut tas-sit tal-injezzjoni fil-valutazzjoni tal-perjodu ta' tiżmim.

Għall-istabbiliment tal-perjodi ta' tiżmim, ġie stabbilit limitu ta' 167 µg/kg fit-tessut tas-sit tal-injezzjoni bbażat fuq l-ADI ta' 50 µg għal kull persuna kuljum u doża ta' 300 g tat-tessut tas-sit tal-injezzjoni (50 µg/0.3 kg = 167 µg/kg).

Data dwar it-tnaqqis tar-residwi fil-laħam u l-ġewwieni tal-frat

L-MAH Zoetis ipprovduta żewġ studji dwar ir-residwi li mhumex konformi mal-GLP li saru b'soluzzjoni ta' ³H-PGF_{2α} fl-1976 u fl-1977, rispettivament. Fiż-żewġ studji, il-prodott ingħata darbtejn ġol muskolu lill baqra waħda f'doži kemxejn inqas mid-doża rakkomandata (25 mg għal kull animal), f'intervall ta' 11-il jum.

Is-CVMP ikkunsidra dawn iż-żewġ studji antiki dwar ir-residwi bħala informattivi biss, peress li ma sarux skont l-istandards attwali u ġew irrapportati ħażin.

Zoetis ipprova wkoll studju dwar it-tnaqqis tar-residwi, li sar fl-1982 bil-prodott "Pronalgon F soluzzjoni għall-injezzjoni għall-annimali", li jikkorrispondi għal Lutalyse 5 mg/ml skont l-MAH.

Tnax-il annimal ġew ittrattati b'injezzjoni ġol-muskoli waħda b'doża ta' 25 mg ta' PGF_{2α} u ġew maqtula fi 12, 24, 48, 72 siegħa wara t-trattament. Il-muskolu, il-fwied, il-kliewi, ix-xaħam, il-musrana ż-żgħira, il-qalb u s-sit tal-injezzjoni ġew analizzati bl-użu ta' metodu RIA. Fost it-tessuti li jittiekl, ir-residwi tal-PGF_{2α} kienu l-ogħla fis-sit tal-injezzjoni 12-il siegħa wara t-trattament u 'l fuq mil-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg. Wara 24 siegħa, fl-annimali individwali kollha, ir-residwi ta' PGF_{2α} fis-sit tal-injezzjoni kienu inqas minn dan il-limitu ta' 167 µg/kg.

Is-CVMP ikkunsidra li minn dan l-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi ma seta' jiġi stabbilit l-ebda perjodu ta' tiżmim affidabbli. L-istudju jippreżenta xi nuqqasijiet (l-istatus tal-GLP mhuwiex speċifikat, in-numru ta' annimali għal kull punt ta' żmien tal-qatla u l-proċeduri tat-teħid ta' kampjuni għas-siti tal-injezzjoni ma segwewx ir-rakkomandazzjonijiet ta' VICH GL48², it-tul tal-ħażna qabel l-analiżi u l-istabbiltà tal-PGF_{2α} f'kampjuni tat-tessut iffriżat mhuwiex magħrufa). Madankollu, dan l-istudju jibqa' jappoġġja l-istabbiliment ta' perjodu ta' tiżmim peress li juri t-tnaqqis ġeneralment rapidu tar-residwi u anke l-varjabbiltà interindividwali sinifikanti fil-kinetika tat-tnaqqis fil-frat.

Ġew ipprovduti żewġ studji dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP minn Zoetis.

Wieħed mill-istudji sar fl-2009 b'inserzjoni kkontrollata ta' rilaxx tal-medicina intravaginali (CIDR, controlled intravaginal drug release) (1.94 g progesterone/apparat), u Lutalyse 5 mg/ml. Il-prodott ingħata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli waħda lil 25 baqra f'doża ta' 25 mg PGF_{2α}. Fost dawn il-25 annimal, 13-il annimal ġew ittrattati b'inserzjoni ta' CIDR 7 ijiem qabel l-għoti ta' dinoprost.

L-annimali ġew maqtula bejn wieħed u ieħor 10 sigħat wara t-tneħħija tal-inserzjoni ta' CIDR u l-għoti ta' dinoprost. Is-siti tal-injezzjoni ġew analizzati permezz ta' metodu LC-MS.

Madwar 10 sigħat wara l-injezzjoni ta' PGF_{2α}, ir-residwi fis-siti tal-injezzjoni kienu varjabbli ħafna u fil-firxa ta' 2.29–497 µg/kg (il-grupp ta' CIDR + Lutalyse) u 2.04–2620 µg/kg (il-grupp ta' Lutalyse). Bħala konklużjoni, 10 sigħat wara l-għoti, ir-residwi tal-PGF_{2α} fis-sit tal-injezzjoni kienu oghla mil-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg f'6 minn 25 annimal.

Is-CVMP ikkunsidra dan l-istudju dwar ir-residwi bħala informattiv biss, peress li jippreżenta xi nuqqasijiet. It-teħid ta' kampjuni tas-sit tal-injezzjoni mhuwiex konformi mar-rakkomandazzjonijiet ta' VICH GL48². Għalkemm il-piżijiet tal-kampjuni ewlenin tas-sit tal-injezzjoni huma konformi mal-linja gwida, it-tessut tal-madwar b'piż ta' ± 300 g ma ngabarx. Għalhekk, mhuwiex possibbli li jiġi żgurat li l-kampjuni miġbura jirrapprezentaw kampjuni tat-tessut mir-regġun fejn isehħu l-konċentrazzjonijiet massimi tar-residwi. It-tul tal-ħażna tal-kampjuni tat-tessut ta' qabel l-analiżi u l-istabbiltà tal-PGF_{2α} fil-kampjuni tat-tessut iffriżat mhuwiex magħrufa. Barra minn hekk, fl-uniku punt ta' żmien tal-qatla (10 sigħat), xi residwi huma oghla mil-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg u għalhekk ma jista' jinstilet l-ebda perjodu ta' tiżmim affidabbli minn dan l-istudju. Madankollu, dan juri l-varjabbiltà interindividwali sinifikanti fit-tnaqqis tar-residwi fis-sit tal-injezzjoni.

Sar studju ieħor dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP b'Lutalyse 5 mg/ml fl-2007 u ġie rrapportat f'Jannar 2009. Tnax-il baqra maqsuma fi 3 gruppi b'4 annimali f'kull grupp ġew ittrattati b'żewġ injezzjonijiet ġol-muskoli b'doża ta' 25 mg PGF_{2α}, 12-il siegħa minn xulxin. L-annimali rċevew id-doppju tad-doża rakkomandata li mhijiex mistennija li taffettwa r-riżultati tat-tnaqqis fis-sit tal-injezzjoni li huwa l-għan ta' dan l-istudju. L-annimali fil-gruppi T01, T02 u T03 ġew maqtula wara

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](#)

24 siegħa, 48 siegħa u 72 siegħa, rispettivamente, wara l-ewwel injezzjoni u ż-żewġ siti tal-injezzjoni ngabru għall-analiżi. Bħala tali, id-*data* nkisbet 12-il siegħa u 24 siegħa wara t-trattament għal T01, 36 siegħa u 48 siegħa wara t-trattament għal T02 u 60 siegħa u 72 siegħa wara t-trattament għal T03. Intuża metodu ELISA vvalidat biex tiġi ddeterminata l-konċentrazzjoni ta' PGF_{2α} fis-sit tal-injezzjoni u fit-tessut tal-madwar immedjat. Il-piżijiet tal-kampjuni tas-sit tal-injezzjoni huma konformi mar-rakkomandazzjonijiet f'VICH GL48². Mhux l-analiżijiet tal-assaġġi individwali kollha ssodisfaw il-kriterji ta' validazzjoni sħiħa speċifikati fil-protokoll fir-rigward tal-eżattezza u l-preċiżjoni. Madankollu, inkisbet biżżejjed *data* minn analiżijiet aċċettati biex jiġi ddefinit il-profil tat-tnaqqis ta' PGF_{2α} fis-sit tal-injezzjoni.

Abbażi ta' riżultati vvalidati, ir-residwi ta' PGF_{2α} kienu oġġla mil-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg wara 12-il siegħa f'2 siti tal-injezzjoni minn 4 (245 u 647 µg/kg). Wara 24 siegħa, ir-residwi tal-PGF_{2α} (8.01, 9.36, 12.6 u 17.5 µg/kg) fl-erba' annimali kollha kienu taħt dan il-limitu. Wara 36 u 48 siegħa, valur wieħed biss tar-residwi ta' PGF_{2α} f'kull grupp kien invalidat minn 4 kampjuni u kien inqas minn 167 µg/kg. Ir-riżultati l-oħra mhux invalidati kienu wkoll taħt 167 µg/kg. Wara 60 siegħa, l-4 riżultati mhux invalidati (mass: 13.9 µg/kg) kienu taħt 167 µg/kg. Bħala konklużjoni, 24 siegħa wara l-għoti huwa l-ewwel darba li fih ir-residwi ta' PGF_{2α} kienu inqas mil-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg fis-sit tal-injezzjoni.

Is-CVMP ikkunsidra li dan l-istudju huwa pivotali għall-istabbiliment ta' perjodu ta' tiżmim. Madankollu, xi nuqqasijiet (l-istabbiltà tas-sustanza attiva fil-kampjuni ffrizati, in-nuqqas ta' analiżi tal-biċċa l-kbira tal-kampjuni tal-annimali f'punti ta' żmien sussegwenti wara l-kampjuni ta' 24 siegħa) iqajmu l-htieġa li jiġu kkunsidrati wkoll l-istudji l-oħra disponibbli, li jindikaw varjabbiltà interindividwali għolja u l-possibbiltà li xi kampjuni individwali fihom residwi oġġla mil-limitu ta' 167 µg/kg.

Il-metodu statistiku ma jistax jintuża billi fil-punti ta' żmien ta' 36 u 48 siegħa, ma kienx hemm biżżejjed konċentrazzjonijiet ta' residwi vvalidati. Il-Kumitat ikkunsidra li minn dan l-istudju dwar ir-residwi konformi mal-GLP jista' jinkiseb perjodu ta' tiżmim ta' 48 siegħa, jiġifieri 24 siegħa flimkien ma' perjodu ta' sigurtà ta' 30 % (abbażi tal-metodu analitiku semikwantitattiv, b'nuqqas ta' riżultati vvalidati fl-aħħar punti taż-żmien u varjabbiltà għolja f'annimali individwali fil-punt ta' żmien ta' 12-il siegħa) skont il-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni ta' perjodi ta' tiżmim għat-tessuti li jistgħu jittiekl (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

Is-CVMP ikkunsidra wkoll żewġ studji oħra li kienu ġew inklużi fil-valutazzjoni tal-MRL.

Studju minnhom sar fl-1978 bil-prodott Lutalyse 5 mg/ml bi tnax-il annimal ittrattati (4 annimali/grupp ittrattat) u grupp ta' kontroll li kien jikkonsisti minn 6 annimali. Tnax-il baqra ġew ittrattati b'injezzjoni ġol-muskoli waħda b'doża ta' 25 mg ta' dinoprost.

L-annimali ġew maqtula f'24, 48 u 72 siegħa wara t-trattament u s-siti tal-injezzjoni (100 g) ġew analizzati permezz ta' RIA. 24 siegħa wara l-injezzjoni ta' PGF_{2α}, ir-residwi fis-siti tal-injezzjoni kienu fil-medda ta' 6.1–198.1 µg/kg (il-grupp ta' Lutalyse) u 1.2–2.9 µg/kg (il-grupp ta' kontroll), li juru varjabbiltà interindividwali sinifikanti. Ir-residwi fis-sit tal-injezzjoni reġġu lura għal-livell tal-linja bażi sa 48 siegħa wara l-injezzjoni.

F'annimal wieħed, il-livell tar-residwi fis-sit tal-injezzjoni 24 siegħa wara l-għoti kien 198.1 µg/kg u għalhekk il-konsum ta' sit tal-injezzjoni derivat minn dan l-annimal jaqbez il-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg. Wara 48 siegħa mill-għoti, ir-residwi fl-4 annimali kollha kienu taħt 167 µg/kg. Skont il-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim għat-tessuti li jittiekl³, il-metodu statistiku jwassal għal perjodu ta' tiżmim ta' 38.25 siegħa, imqarreb għal

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

48 siegħa. Madankollu, l-omoġenità tal-varjanza ma gietx sodisfatta, li hija mistennija għal residwi tal-injezzjoni f'punt fiż-żmien tant qrib l-għoti.

Is-CVMP ikkunsidra li dan l-istudju tar-residwi huwa ta' sostenn iżda mhux pivotali peress li jippreżenta xi nuqqasijiet (ir-residwi tal-PGF_{2α} tkejlu biss fis-sit tal-injezzjoni, il-kampjunar tas-sit tal-injezzjoni ma jaqbilx mar-rakkomandazzjonijiet ta' VICH GL² u l-istabbiltà ta' PGF_{2α} f'kampjuni tat-tessut iffriżat qabel l-analiżi mhijiex magħrufa). Madankollu, ir-riżultati minn dan l-istudju li jappoġġjaw perjodu ta' tiżmim ta' mill-inqas 48 siegħa għandhom jiġu kkunsidrati għall-istabbiliment tal-perjodu ta' tiżmim.

It-tieni studju dwar ir-residwi li tfassal mid-dokumentazzjoni tal-MRL sar fl-1979 b'Lutalyse 5 mg/ml. Sitt baqar ġew ittrattati b'injezzjoni ġol-muskoli waħda b'doża ta' 25 mg ta' dinoprost. L-animali ġew maqtula f'24, 48 u 72 siegħa wara t-trattament u s-siti tal-injezzjoni u l-muskolu mhux tas-sit tal-injezzjoni ġew analizzati permezz ta' RIA. 24 siegħa wara l-għoti ta' Lutalyse 5 mg/ml, il-livell tar-residwi fis-sit tal-injezzjoni kien inqas mil-livell massimu permissibbli ta' 167 µg/kg.

Is-CVMP jikkunsidra li dan l-istudju l-antik dwar ir-residwi huwa informattiv biss, peress li jippreżenta xi nuqqasijiet bħan-numru ta' animali, il-kampjunar tas-sit tal-injezzjoni u l-istabbiltà tar-residwi.

L-istabbiliment ta' perjodu ta' tiżmim

Flimkien, l-istudji juru li r-residwi fis-sit tal-injezzjoni huma oġġla mil-livell massimu permissibbli ta' 167 µg/kg f'punti taż-żmien qabel 24 siegħa wara t-trattament. Xi studji jenfasizzaw varjabbiltà interindividwali sinifikanti (1982, April 2009) fl-assorbiment, fid-distribuzzjoni u fit-tnaqqis tas-sustanza attiva sa 48 siegħa wara l-injezzjoni. Wara 24 siegħa, ir-residwi kienu taħt il-livell massimu permissibbli ta' 167 µg/kg fl-istudji kollha, ħlief fi studju wieħed li sar fl-1978 fejn kampjun wieħed wera konċentrazzjoni ta' 198.1 µg/kg, għalhekk oġġla mil-limitu massimu permissibbli wara 24 siegħa mill-injezzjoni. Mill-kampjuni analizzati wara 48 siegħa mit-trattament, ir-residwi fis-sit tal-injezzjoni kienu dejjem inqas minn dan il-limitu.

Abbażi tal-istudju pivotali (li sar fl-2007 u ġie rrapportat f'Jannar 2009) u l-istudji l-oħra pprovduti mill-MAH Zoetis kif ukoll dawk li nstiltu mid-dokumentazzjoni tal-MRL, jista' jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim ta' 48 siegħa. Din il-proposta tqis il-fatti li:

- fl-istudju konformi mal-GLP ta' Jannar 2009 li sar minn Zoetis, ma ġie osservat l-ebda residwu oġġla mil-limitu ta' 167 µg/kg derivat mill-ADI minn 24 siegħa wara l-injezzjoni;
- hija meħtieġa medda ta' sikurezza ta' 30 % minħabba l-varjabbiltà interindividwali sinifikanti (studji 1982 u April 2009);
- fi studju wieħed mid-dokumentazzjoni tal-MRL (1978), animal wieħed instab b'residwi fis-sit tal-injezzjoni 'l fuq mil-limitu ta' 167 µg/kg derivat mill-ADI (b' 198.1 µg/kg) 24 siegħa wara l-għoti. Skont il-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim għat-tessuti li jittiekl³, il-metodu alternattiv jwassal għal perjodu ta' tiżmim ta' 48 siegħa flimkien ma' medda ta' sikurezza, li jirriżulta f'perjodu ta' tiżmim ta' 3 ijiem. Madankollu, is-CVMP ikkunsidra li tali medda ta' sikurezza mhijiex meħtieġa li tiżdied mal-perjodu ta' tiżmim ta' 48 siegħa, peress li, wara 24 siegħa, valur wieħed biss kien ftit oġġla mil-limitu ta' 167 µg/kg u n-nofs ħajja ta' assorbiment mis-sit tal-injezzjoni hija ta' madwar sagħtejn.

Barra minn hekk, kemm il-metodu statistiku mil-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim għat-tessuti li jittiekl³, b'xi limiti, u approċċ statistiku ispirat mill-metodu ta' "konċentrazzjoni sikura għal kull taħliba (SCPM, safe concentration per milking)" u bbażat fuq l-oġġla limitu tollerabbli (UTL, upper tolerable limit) ta' 95/95, jappoġġjaw perjodu ta' tiżmim ta' 48 siegħa meta jiġi applikat għar-riżultati minn dan l-istudju;

- L-istudji disponibbli juru li r-residwi fis-sit tal-injezzjoni wara 48 siegħa huma ferm inqas mill-limitu ta' 167 µg/kg filwaqt li wara 10 u 12-il siegħa, ir-residwi huma varjabbli ħafna u jaqbżu l-livell massimu permessibbli ta' 167 µg/kg. Il-UTL ta' 95/95 (approċċ statistiku simili bħal dak tal-metodu SCPM fil-ħalib) applikat għall-istudji kollha huwa fil-parti l-kbira oġġla mill-limitu ta' 167 µg/kg wara 10 sigħat (b'25 valur ta' residwu individwali wara 10 sigħat). Għall-punti ta' żmien iktar tard, il-kalkolu UTL ta' 95/95 għandu nuqqas ta' saħħa billi ma hemmx biżżejjed valuri ta' residwi disponibbli f'kull punt ta' żmien.

Għalkemm dinoprost tromethamine ma għandu l-ebda MRL numeriku, is-CVMP ikkonsidra li huwa meħtieġ perjodu ta' tiżmim, abbażi tad-*data* mill-istudji dwar ir-residwi pprovduta u f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar ir-residwi fis-sit tal-injezzjoni (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ u l-linja gwida tas-CVMP dwar id-determinazzjoni tal-perjodi ta' tiżmim għat-tessuti li jittiekl³.

Is-CVMP irrikonoxxa li l-konsum ta' sit tal-injezzjoni jkun avveniment rari peress li l-annimali ttrattati b'Dinolytic/Lutalyse huma maħsuba għal skopijiet ta' riproduzzjoni u ma jintbagħtux regolarment biex jinqatlu. Filwaqt li l-qatla ta' emerġenza fi żmien 3 sigħat wara l-ġhoti u aċċident konkomitanti ma jitqiesx realistiku, il-possibbiltà li jinqatlu wara 12 sa 24 siegħa, skont it-taqsima 2.3.7.1 tal-VICH GL48², hija realistika f'każ ta' aċċident waqt/immedjament wara l-ġhoti (l-aġar każ). Għandu jiġi nnotat li f'għadd ta' Stati Membri, il-frat jistgħu jinqatlu mill-kirurgu veterinarju fir-razzett għal raġunijiet ta' qatla ta' emerġenza. Barra minn hekk, dawn il-prodotti mediċinali veterinarji jintużaw f'għadd kbir ta' annimali, li jtejjeb il-probabbiltà li s-siti tal-injezzjoni li fihom ir-residwi tal-PGF_{2α} jistgħu jiġu kkonsmati.

L-ADI hija bbażata fuq kontrazzjonijiet tal-utru, li jistgħu jwegġgħu ħafna u jirrappreżentaw riskju potenzjali serju (korrimment u twelid prematur) matul it-tqala kollha f'dawk il-każijiet fejn it-tqala hija diġà f'theddida ta' ħlas prematur.

Meta titqies il-varjabbiltà għolja fl-assorbiment tas-sustanza attiva osservata fid-diversi studji dwar it-tnaqqis tar-residwi fis-sigħat bikrin wara l-injezzjoni, in-numru kbir ta' annimali ttrattati kull sena u peress li kwalunkwe riskju ta' esponiment tal-konsumatur għal-livelli ta' residwi 'l fuq mill-koncentrazzjoni sikura għandu jiġi evitat, hemm il-ħtieġa li jiġi stabbilit perjodu ta' tiżmim xieraq biex jiġu evitati riskji possibbli għall-konsumatur wara t-tehid orali tat-tessut tas-sit tal-injezzjoni.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji

Introduzzjoni

Is-CVMP intalab jirrieżamina d-*data* kollha disponibbli dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-prodotti mediċinali veterinarji Dinolytic 12.5 mg u 5 mg soluzzjonijiet għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu u biex jirrakkomanda perjodi ta' tiżmim xieraq għal-laħam u l-ġewwieni derivat tal-frat ittrattat.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Filwaqt li l-effikaċja tal-prodotti kkonċernati fil-frat ma ġietx speċifikament ivvalutata bħala parti minn din ir-referenza, il-prodotti mediċinali veterinarji li qed jiġu vvalutati huma kkunsidrati effettivi fil-frat għall-effetti luteolitici tagħhom, diment li jkun hemm preżenti corpus luteum attiv. Id-doża rakkomandata għall-indikazzjonijiet kollha fil-frat hija ta' 25 mg dinoprost għal kull animal.

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

Valutazzjoni tar-riskji

Il-kwalità, is-sikurezza tal-annimal fil-mira, is-sikurezza tal-utent, u r-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati ma ġewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Ġie identifikat riskju dwar it-tul tal-perjodi ta' tiżmim awtorizzati għall-frat (laħam u ġewwieni). Għal xi prodotti mediċinali veterinarji, il-perjodu ta' tiżmim attwali jista' jkun insuffiċjenti biex jippermetti li residwi ta' dinoprost jaqgħu taħt l-ADI stabbilita fit-tessuti li jittieklu, b'hekk ikun hemm riskju għall-konsumaturi wara t-teħid orali ta' tessuti tas-sit tal-injezzjoni minn frat ittrattat b'dawn il-prodotti.

Miżuri ta' ġestjoni jew mitigazzjoni tar-riskji

Dinoprost tromethamine kien evalwat qabel mis-CVMP¹ u waqt li ġie kkunsidrat li mhuwiex meħtieġ MRL, ġiet stabbilita ADI ta' 0.83 µg/kg piż tal-ġisem (li tikkorrispondi għal 50 µg għal persuna ta' 60 kg).

Biex tiġi żgurata s-sikurezza tal-konsumaturi tal-ikel u tal-prodotti tal-ikel derivati minn annimali ttrattati b'dawn il-prodotti, u sabiex ir-residwi derivati minn dinoprost tromethamine jitnaqqsu taħt l-ADI, għandu jithalla żmien biżżejjed bejn it-trattament u l-qatla.

Abbażi ta' studju dwar it-tnaqqis tar-residwi f'tessuti tal-frat, ġie derivat perjodu ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni tal-frat ta' jumejn għall-prodotti kollha. Dan il-perjodu ta' tiżmim jitqies bħala adegwat biex jiżgura s-sikurezza tal-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għar-referenza u d-data disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li l-perjodu ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni derivat mill-frat ittrattat għandu jiġi emendat kif rakkomandat sabiex jipprovdi assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur.

Il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali veterinarji Dinolytic 12.5 mg/ml u 5 mg/ml soluzzjonijiet għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu jibqa' pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għall-emendar tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- abbażi tad-data disponibbli dwar it-tnaqqis fir-residwi, is-CVMP ikkunsidra li l-perjodi ta' tiżmim għal-laħam u l-ġewwieni tal-annimal derivati minn frat ittrattati għandhom jiġu emendati sabiex jipprovdu assigurazzjoni għas-sikurezza tal-konsumatur;
- is-CVMP qies li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Dinolytic 12.5 mg/ml u 5 mg/ml soluzzjonijiet għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati, u l-prodotti ġeneriċi tiegħu kif imsemmi fl-Anness I li għalih il-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Anness III

**Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-karatteristiċi tal-prodott
fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif**

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

4.11 Perjodu (Perjodi) ta' tiżmim

Frat:

Laħam u ġewwieni: jumejn.

Tikkettar

8. PERJODU (PERJODI) TA' TIŻMIM
--

Frat:

Laħam u ġewwieni: jumejn.

Fuljett ta' tagħrif

10. PERJODU (PERJODI) TA' TIŻMIM

Frat:

Laħam u ġewwieni: jumejn.