

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten**

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
België	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
België	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
België	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Bulgarije	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	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Bulgarije	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	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Cyprus	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Denemarken	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Denemarken	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Duitsland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Duitsland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

<b>EU-/EER-lidstaat</b>	<b>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningswijze</b>
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Estland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Frankrijk	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Frankrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Frankrijk	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Frankrijk	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Griekenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Griekenland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Griekenland	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Hongarije	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Hongarije	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Hongarije	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Ierland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Ierland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Ierland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

<b>EU-/EER-lidstaat</b>	<b>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningswijze</b>
Ierland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
IJsland	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Italië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Italië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Italië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Italië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Kroatië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Kroatië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Kroatië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Letland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair



EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Letland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Litouwen	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Litouwen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Litouwen	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Litouwen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

<b>EU-/EER-lidstaat</b>	<b>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningswijze</b>
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Nederland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Nederland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Nederland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Nederland	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Norwegen	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Norwegen	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

<b>EU-/EER-lidstaat</b>	<b>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningswijze</b>
Oostenrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Oostenrijk	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Oostenrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Polen	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Polen	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495-131 Algés - Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ªA, Miraflores, 1495-131 Algés - Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Portugal	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Roemenië	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Roemenië	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Roemenië	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Slovenië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Slovenië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Slovenië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Slowakije	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Slowakije	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Slowakije	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Spanje	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Spanje	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Spanje	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Spanje	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Tsjechië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningswijze
Tsjechië	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Tsjechië	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Verenigd Koninkrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Verenigd Koninkrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Verenigd Koninkrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Verenigd Koninkrijk	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	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair

<b>EU-/EER-lidstaat</b>	<b>Houders van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Toedieningswijze</b>
Zweden	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Zweden	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Zweden	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair
Zweden	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Intramusculair



## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken**

# Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Dinolytic 12,5 mg/ml en 5 mg/ml oplossingen voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I)

## 1. Inleiding

De geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Dinolytic en verwante namen, en generieke producten daarvan, zijn oplossingen voor injectie die 12,5 mg en 5 mg dinoprost (in de vorm van dinoprost-tromethamine) per ml bevatten. Dinoprost-tromethamine is een synthetisch analoog van prostaglandine F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), dat bij runderen wordt gebruikt in verband met de luteolytische en/of oxytocische werking ervan. Deze stof is alleen werkzaam bij aanwezigheid van een actief geel lichaam.

Voor runderen bedraagt de aanbevolen dosis voor alle indicaties 25 mg dinoprost per dier (equivalent aan 2 ml van de producten met een sterkte van 12,5 mg/ml en 5 ml van de producten met een sterkte van 5 mg/ml).

Er is een aanvraag ingediend krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, d.w.z. een generieke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, met Nederland als referentielidstaat (NL/V/0256/001/DC). Het referentiemiddel is Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, dat door Zoetis in de handel wordt gebracht en sinds 2015 in het kader van de nationale procedure in verschillende lidstaten is toegelaten als een uitbreiding van een vergunning voor het in de handel brengen op basis van de oorspronkelijke volledige dossiers van Dinolytic-producten die sinds 1986 met een sterkte van 5 mg/ml zijn geregistreerd.

Hoewel tijdens de bovengenoemde gedecentraliseerde procedure de bio-equivalentie tussen Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en het referentiemiddel werd aanvaard, waren Frankrijk en andere lidstaten het niet eens met de wachttijd van nul dagen voor runderen (vlees en orgaanvlees). Aan de werkzame stof dinoprost-tromethamine is de status 'geen maximumwaarden voor residuen (MRL) vereist' toegekend, maar het CVMP had eerder een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van 0,83 µg dinoprost per kg lichaamsgewicht (lg) (equivalent aan 50 µg per persoon van 60 kg) vastgesteld<sup>1</sup>. Uitgaande van de consumptie van 0,3 kg spier (injectieplaats), komt dit overeen met een maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg spier. In een residudepletieonderzoek werden 24 uur na behandeling residuconcentraties boven de maximale toegestane concentratie waargenomen. Frankrijk was van oordeel dat uit het geheel aan beschikbare informatie blijkt dat een wachttijd van nul dagen mogelijk niet voldoende is om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Bovendien is opgemerkt dat de lidstaten van de EU voor de diergeneesmiddelen met dezelfde sterkte (12,5 mg/ml en 5 mg/ml) van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen Zoetis verschillende wachttijden hebben vastgesteld voor (orgaan)vlees van runderen, d.w.z. tussen nul en drie dagen.

Frankrijk was van oordeel dat omwille van de bescherming van de consumentenveiligheid in de Europese Unie moet worden beoordeeld of de wachttijden voor (orgaan)vlees van runderen toereikend zijn, en verwees de zaak naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

---

<sup>1</sup> CVMP MRL Summary report for dinoprost tromethamine – [link](#)

Daarom heeft Frankrijk op 3 september 2019 een procedure krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG ingeleid voor de diergeneesmiddelen Dinolytic en verwante namen, en generieke producten daarvan, die 12,5 mg en 5 mg dinoprost per ml bevatten en worden geleverd als oplossingen voor injectie voor intramusculair gebruik bij runderen. Het CVMP werd verzocht alle beschikbare residu-depletiegegevens te beoordelen en advies uit te brengen over wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen.

## 2. Bespreking van beschikbare gegevens

### Gegevens verstrekt door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen

Er zijn gegevens verstrekt over de samenstelling van de producten die zijn gebruikt in de verschillende door Zoetis uitgevoerde onderzoeken alsook over de samenstelling van de producten die door Ceva Santé Animale zijn geregistreerd. Aangezien de formuleringen vrijwel gelijk waren, was het CVMP van oordeel dat een gemeenschappelijke wachttijd kan worden toegepast op alle diergeneesmiddelen die bij deze verwijzingsprocedure zijn betrokken.

Er werden gegevens van zeven residuonderzoeken bij runderen beschikbaar gesteld aan het Comité. Twee onderzoeken werden uitgevoerd met een oplossing van radioactief gelabeld dinoprost (PGF<sub>2α</sub>). Er werden vijf onderzoeken uitgevoerd met Lutalyse 5 mg/ml, dat hetzelfde product is als Dinolytic 5 mg/ml. Twee van deze vijf onderzoeken waren verricht conform de voorschriften van goede laboratoriumpraktijk (GLP).

Vijf onderzoeken werden uitgevoerd voor 1982, terwijl de twee GLP-conforme onderzoeken werden uitgevoerd in 2007 en 2009 (allebei gerapporteerd in 2009).

Dinoprost-tromethamine werd intramusculair toegediend in een dosis van 25 mg per dier (de aanbevolen dosis), behalve in de twee onderzoeken die met radioactief gelabeld dinoprost-tromethamine waren uitgevoerd en die alleen als informatief werden beschouwd.

Meting van de residuen van dinoprost-tromethamine werd gedaan door middel van radioactiviteit (twee onderzoeken, 1976 en 1977), door middel van radioimmunoassay (RIA) (drie onderzoeken, 1978, 1979 en 1982), door middel van enzym-gekoppelde immunoassay (ELISA) (één onderzoek, uitgevoerd in 2007 en gerapporteerd in januari 2009) of door middel van vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS) (één onderzoek, april 2009).

Tevens werden gegevens overgelegd van één GLP-conform in-vivo-bio-equivalentieonderzoek dat was uitgevoerd met Lutalyse 5 mg/ml en Lutalyse 12,5 mg/ml en van een GLP-conform verdraagbaarheidsonderzoek dat was uitgevoerd met Lutalyse 12,5 mg/ml. In beide onderzoeken werd een dosis van 25 mg dinoprost intramusculair toegediend.

### MRL-status

Aangezien aan de werkzame stof dinoprost-tromethamine de status "geen MRL vereist" is toegekend, wordt de ADI-waarde als referentiewaarde gebruikt. Het CVMP heeft een ADI van 0,83 µg per kg lg vastgesteld (overeenkomend met 50 µg voor een persoon van 60 kg)<sup>1</sup>.

Volgens het samenvattend verslag over MRL's van het CVMP<sup>1</sup> heeft dinoprost-tromethamine een uiterst korte halfwaardetijd van slechts enkele minuten, is het na één of twee passages door de lever en/of longen bijna volledig uit het bloed verwijderd en is er geen accumulatie van dinoprost of residuen daarvan in het bloed vastgesteld na herhaalde dagelijkse injectie bij runderen. Daarom wordt bij de beoordeling van de wachttijd alleen injectieplaatsweefsel in aanmerking genomen.

Voor de vaststelling van de wachttijden werd een grenswaarde van 167 µg/kg injectieplaatsweefsel vastgesteld op basis van de ADI van 50 µg per persoon per dag en een inname van 300 g injectieplaatsweefsel (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

#### **Gegevens m.b.t. residudepletie in (orgaan)vlees van runderen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen Zoetis heeft gegevens overgelegd van twee niet-GLP-conforme residuonderzoeken die waren uitgevoerd met een oplossing van <sup>3</sup>H-PGF<sub>2α</sub> in respectievelijk 1976 en 1977. In beide onderzoeken werd het middel met een tussenpoos van 11 dagen tweemaal intramusculair aan één koe toegediend in doses die iets lager waren dan de aanbevolen dosis (25 mg per dier).

Het CVMP beschouwde deze twee oude residuonderzoeken alleen als informatief, aangezien ze niet overeenkomstig de huidige normen waren uitgevoerd en slecht waren gerapporteerd.

Zoetis heeft tevens gegevens van een residudepletieonderzoek overgelegd dat in 1982 was uitgevoerd met het product "Pronalgon F injection solution for animals", dat volgens de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomt met Lutalyse 5 mg/ml.

Twaalf dieren werden behandeld met één intramusculaire injectie in een dosis van 25 mg PGF<sub>2α</sub> en werden 12, 24, 48 en 72 uur na de behandeling geslacht. Vervolgens werden monsters van spierweefsel, lever, nier, vet, dunne darm, hart en de injectieplaats geanalyseerd met behulp van een RIA-methode. In de eetbare weefsels waren de PGF<sub>2α</sub>-residuen 12 uur na behandeling het hoogst op de injectieplaats en hoger dan de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg. Na 24 uur lagen bij alle individuele dieren de PGF<sub>2α</sub>-residuen op de injectieplaats onder deze grenswaarde van 167 µg/kg.

Het CVMP was van oordeel dat er op basis van dit residudepletieonderzoek geen betrouwbare wachttijd kon worden vastgesteld. Het onderzoek heeft enkele tekortkomingen (de GLP-status is niet opgegeven, het aantal dieren per slachtmoment en de methoden voor bemonstering van de injectieplaatsen zijn niet in overeenstemming met de aanbevelingen van VICH GL48<sup>2</sup>, de duur van de opslag vóór de analyse en de stabiliteit van PGF<sub>2α</sub> in bevroren weefselmonsters zijn onbekend). Dit onderzoek blijft echter van ondersteunend belang voor het vaststellen van een wachttijd omdat het de doorgaans snelle depletie van residuen en ook de significante interindividuele variabiliteit in de depletiekinetiek bij runderen illustreert.

Door Zoetis werden gegevens van twee GLP-conforme residudepletie-onderzoeken overgelegd.

Een van de onderzoeken was in 2009 uitgevoerd met een insert voor gecontroleerde intravaginale geneesmiddelafgifte (CIDR-insert) (1,94 g progesteron/apparaat) en Lutalyse 5 mg/ml. Het product werd via één intramusculaire injectie toegediend aan 25 koeien in een dosis van 25 mg PGF<sub>2α</sub>. Van deze 25 dieren werden 13 dieren 7 dagen vóór toediening van dinoprost behandeld met een CIDR-insert.

De dieren werden ongeveer 10 uur na verwijdering van de CIDR-insert en toediening van dinoprost geslacht. De injectieplaatsen werden geanalyseerd met behulp van een LC-MS-methode.

Ongeveer 10 uur na de injectie met PGF<sub>2α</sub> verschilden de residuen op de injectieplaatsen sterk, met concentraties in het bereik van 2,29-497 µg/kg (groep met CIDR + Lutalyse) en 2,04-2620 µg/kg (groep met alleen Lutalyse). Concluderend kan worden gesteld dat de PGF<sub>2α</sub>-residuen op de injectieplaats 10 uur na toediening bij 6 van de 25 dieren boven de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg lagen.

---

<sup>2</sup> 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](#)

Het CVMP beschouwde dit residuonderzoek alleen als informatief aangezien het enkele tekortkomingen heeft. De bemonstering van de injectieplaats is niet in overeenstemming met de aanbevelingen van VICH GL48<sup>2</sup>. Hoewel het gewicht van de kernmonsters van de injectieplaats in overeenstemming is met de richtsnoeren, werd er geen omliggend weefsel met een gewicht van  $\pm 300$  g verzameld. Het is daarom niet mogelijk te garanderen dat de genomen monsters weefselmonsters zijn van het gebied waar de residuconcentraties maximaal zijn. De duur van de opslag van de weefselmonsters vóór de analyse en de stabiliteit van PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  in bevroren weefselmonsters zijn onbekend. Bovendien hebben op het enige slachtmoment (10 uur) sommige residuen een hogere concentratie dan de maximale toegestane concentratie van 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , waardoor er uit dit onderzoek geen betrouwbare wachttijd kan worden afgeleid. Desalniettemin illustreert het dat de depletie van residuen op de injectieplaats een significante interindividuele variabiliteit vertoont.

Er werd met Lutalyse 5 mg/ml in 2007 een ander GLP-conform residudepletieonderzoek uitgevoerd, waarvan in januari 2009 een verslag werd uitgebracht. Twaalf koeien, verdeeld over 3 groepen met elk 4 dieren, werden met een tussenpoos van 12 uur behandeld met twee intramusculaire injecties in een dosis van 25 mg PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . De dieren kregen het dubbele van de aanbevolen dosis, wat naar verwachting geen invloed zal hebben op de depletieresultaten op de injectieplaats. Het doel van dit onderzoek is dit te bevestigen. De dieren in de groepen T01, T02 en T03 werden respectievelijk 24 uur, 48 uur en 72 uur na de eerste injectie gedood en beide injectieplaatsen werden bemonsterd voor analyse. Op die wijze werden gegevens verzameld van 12 uur en 24 uur na behandeling voor T01, 36 uur en 48 uur na behandeling voor T02 en 60 uur en 72 uur na behandeling voor T03. Er werd een gevalideerde ELISA-methode gebruikt om de concentratie van PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  in de injectieplaats en in het directe omliggende weefsel te bepalen. Het gewicht van de injectieplaatsmonsters is in overeenstemming met de aanbevelingen van VICH GL48<sup>2</sup>. Niet alle individuele assaybepalingen voldeden aan alle validatiecriteria die in het protocol zijn gespecificeerd met betrekking tot nauwkeurigheid en precisie. Uit de aanvaarde bepalingen kwamen echter voldoende gegevens om het depletieprofiel van PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  op de injectieplaats te kunnen bepalen.

Op basis van gevalideerde resultaten werden na 12 uur op 2 van de 4 injectieplaatsen PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -residuen in een hogere concentratie dan de maximale toegestane concentratie van 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$  geconstateerd (namelijk 245 en 647  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Na 24 uur lagen de PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -residuen (8,01, 9,36, 12,6 en 17,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) bij alle vier de dieren onder deze grenswaarde. Na 36 en 48 uur werd van de 4 monsters per groep slechts één PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -residuwaarde per groep gevalideerd en deze viel telkens lager uit dan 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De andere niet-gevalideerde resultaten waren ook lager dan 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Na 60 uur lagen de 4 niet-gevalideerde resultaten (max: 13,9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) onder 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Concluderend kan worden gesteld dat de PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -residuen op de injectieplaats 24 uur na toediening voor het eerst onder de maximale toegestane concentratie van 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bleven.

Het CVMP was van oordeel dat dit onderzoek de doorslag geeft voor het vaststellen van een wachttijd. Door bepaalde tekortkomingen (stabiliteit van de werkzame stof in bevroren monsters, het ontbreken van analyses van de meeste monsters van de dieren na de monsters van 24 uur) is het echter nodig om ook de andere beschikbare onderzoeken in aanmerking te nemen, die wijzen op een hoge interindividuele variabiliteit en de mogelijkheid dat sommige individuele monsters residuen bevatten boven de drempelwaarde van 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

De statistische methode kan niet worden gebruikt omdat er op de meetpunten 36 en 48 uur onvoldoende gevalideerde residuconcentraties waren. Het Comité was van oordeel dat uit dit GLP-conforme residuonderzoek een wachttijd van 48 uur kon worden afgeleid, d.w.z. 24 uur plus een veiligheidsmarge van 30% (op basis van de semikwantitatieve analysemethode, rekening houdend met het gebrek aan gevalideerde resultaten op de laatste meetpunten en een hoge variabiliteit bij

individuele dieren na het meetpunt van 12 uur) overeenkomstig het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)<sup>3</sup>.

Het CVMP heeft daarnaast nog twee andere onderzoeken bestudeerd die in de MRL-beoordeling waren opgenomen.

Eén onderzoek werd in 1978 uitgevoerd met het product Lutalyse 5 mg/ml met twaalf behandelde dieren (vier dieren per behandelde groep) en een controlegroep bestaande uit zes dieren. Twaalf koeien werden behandeld met één intramusculaire injectie in een dosis van 25 mg dinoprost.

De dieren werden 24, 48 en 72 uur na behandeling geslacht en de injectieplaatsen (100 g) werden met behulp van een radioimmunoassay geanalyseerd. 24 uur na de injectie met PGF<sub>2α</sub> lagen de residuen op de injectieplaatsen in het bereik van 6,1–198,1 µg/kg (groep van Lutalyse) en 1,2–2,9 µg/kg (controlegroep), wat wijst op significante interindividuele variabiliteit. De residuen op de injectieplaats waren 48 uur na injectie terug op de uitgangswaarde.

Bij één dier bedroeg de residuconcentratie op de injectieplaats 24 uur na toediening 198,1 µg/kg en bij consumptie van een injectieplaats van dat dier zou de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg dan ook worden overschreden. 48 uur na toediening waren de residuen bij alle vier de dieren lager dan 167 µg/kg. Volgens het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels<sup>3</sup> zou de statistische methode leiden tot een wachttijd van 38,25 uur, afgerond tot 48 uur. Er is echter geen sprake van homogeniteit van de variantie, wat wel wordt verwacht voor residuen van injectie op een meetpunt dat zo dicht bij het moment van toediening ligt.

Het CVMP was van oordeel dat dit residuonderzoek ondersteunend bewijs biedt, maar op grond van enkele tekortkomingen niet als hoofdonderzoek kan worden aangemerkt (de PGF<sub>2α</sub>-residuen werden alleen op de injectieplaats gemeten, de bemonstering van de injectieplaats is niet in overeenstemming met de aanbevelingen van VICH GL48<sup>2</sup> en de stabiliteit van PGF<sub>2α</sub> in bevroren weefselmonsters vóór de analyse is onbekend). Niettemin dienen resultaten van dit onderzoek, die pleiten voor een wachttijd van ten minste 48 uur, in aanmerking te worden genomen voor het vaststellen van de wachttijd.

Het tweede residuonderzoek uit de documentatie over MRL's werd in 1979 uitgevoerd met Lutalyse 5 mg/ml. Zes koeien werden behandeld met één intramusculaire injectie in een dosis van 25 mg dinoprost. De dieren werden 24, 48 en 72 uur na behandeling geslacht en de injectieplaatsen en spierweefsel op een andere plaats dan de injectieplaats werden met behulp van een radioimmunoassay geanalyseerd. De residuconcentratie op de injectieplaats lag 24 uur na de toediening van Lutalyse 5 mg/ml onder de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg.

Het CVMP is van oordeel dat dit oude residuonderzoek enkel informatief is aangezien het enkele tekortkomingen heeft, zoals het beperkte aantal dieren, de bemonstering van de injectieplaats en de stabiliteit van de residuen.

### **Vaststellen van een wachttijd**

Over het geheel genomen blijkt uit de onderzoeken dat residuen op de injectieplaats op meetpunten vóór 24 uur na behandeling een hogere concentratie hebben dan de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg. Sommige onderzoeken wijzen op een significante interindividuele variabiliteit (1982, april 2009) in de absorptie, distributie en depletie van de werkzame stof gedurende maximaal 48 uur na injectie. Na 24 uur lagen de residuen in alle onderzoeken onder de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg, behalve in één onderzoek dat was uitgevoerd in 1978 waarbij één monster een concentratie van 198,1 µg/kg vertoonde en dus de maximale toegestane grenswaarde

---

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

van 24 uur na injectie overschreed. De residuen op de injectieplaats van de monsters die 48 uur na behandeling geanalyseerd werden lagen steeds onder deze grenswaarde.

Op basis van het hoofdonderzoek (uitgevoerd in 2007 en gerapporteerd in januari 2009) en de andere door de vergunninghouder Zoetis overgelegde onderzoeksgegevens alsook de onderzoeken uit de documentatie over MRL's, kon een wachttijd van 48 uur worden vastgesteld. In dit voorstel worden de volgende feiten in aanmerking genomen:

- in het GLP-conforme onderzoek van januari 2009 dat door Zoetis was uitgevoerd werden vanaf 24 uur na injectie geen residuen in een concentratie boven de van de ADI afgeleide grenswaarde van 167 µg/kg waargenomen;
- een veiligheidsmarge van 30% is noodzakelijk vanwege de significante interindividuele variabiliteit (onderzoeken 1982 en april 2009);
- in één onderzoek uit de documentatie over MRL's (1978) werden bij één dier 24 uur na toediening residuen op de injectieplaats aangetroffen in een concentratie boven de van de ADI afgeleide grenswaarde van 167 µg/kg (namelijk 198,1 µg/kg). Volgens het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels<sup>3</sup> zou de alternatieve methode leiden tot een wachttijd van 48 uur plus een veiligheidsmarge, hetgeen een wachttijd van 3 dagen zou betekenen. Niettemin was het CVMP van oordeel dat een verlenging van de wachttijd van 48 uur met een dergelijke veiligheidsmarge niet nodig is, aangezien op het meetpunt van 24 uur slechts één waarde net boven de grenswaarde van 167 µg/kg ligt en de halfwaardetijd voor absorptie uit de injectieplaats ongeveer 2 uur is.

Bovendien wordt een wachttijd van 48 uur geschraagd door de statistische methode in het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels<sup>3</sup>, zij het ook met enkele beperkingen, en door een statistische benadering die is geïnspireerd op de "veilige concentratie per melkbeurt-methode (SCPM-methode)" en is gebaseerd op de verdraagbare bovengrens (upper tolerable limit, UTL) bij 95/95 wanneer de resultaten van dit onderzoek daaraan worden onderworpen;

- uit de beschikbare onderzoeken blijkt dat residuen op de injectieplaats na 48 uur ruim onder de grenswaarde van 167 µg/kg liggen, terwijl de residuen na 10 en 12 uur zeer variabel zijn en de maximale toegestane concentratie van 167 µg/kg overschrijden. De UTL 95/95 (soortgelijke statistische benadering als voor de SCPM-methode in melk) die in alle onderzoeken werd toegepast, ligt ruim boven de grenswaarde van 167 µg/kg na 10 uur (met 25 individuele residuwaarden na 10 uur). Voor de latere meetpunten heeft de UTL 95/95-berekening onvoldoende power aangezien er niet voldoende residuwaarden per meetpunt beschikbaar zijn.

Hoewel dinoprost-tromethamine geen numerieke MRL heeft, was het CVMP van oordeel dat een wachttijd noodzakelijk is. Dit op grond van de overgelegde gegevens van de residuonderzoeken en in overeenstemming met het CVMP-richtsnoer inzake residuen op de injectieplaats (EMEA/CVMP/542/03-FINAL)<sup>4</sup> en het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels<sup>3</sup>.

Het CVMP erkende dat de consumptie van injectieplaatsweefsel een zeldzaam voorval zou zijn aangezien dieren die met Dinolytic/Lutalyse worden behandeld bestemd zijn voor de fokkerij en in de regel niet naar het slachthuis gaan. Hoewel noodslachting binnen 3 uur na toediening en een gelijktijdig ongeval niet realistisch wordt geacht, is de mogelijkheid van slacht na 12 tot 24 uur, overeenkomstig paragraaf 2.3.7.1 van VICH GL48<sup>2</sup> realistisch in geval van een ongeval tijdens of meteen na de toediening (worstcasescenario). Er zij op gewezen dat in een aantal lidstaten runderen door de veearts op de boerderij kunnen worden geslacht indien noodslachting noodzakelijk is.

---

<sup>4</sup> CVMP guideline on injection site residues (EMEA/CVMP/542/03-FINAL) - [link](#)

Bovendien worden deze diergeneesmiddelen bij een groot aantal dieren gebruikt, wat de waarschijnlijkheid verhoogt dat injectieplaatsweefsel dat PGF<sub>2α</sub>-residuen bevat, geconsumeerd kan worden.

De ADI is gebaseerd op baarmoedercontracties, die zeer pijnlijk kunnen zijn en een potentieel ernstig risico (miskramen en vroeggeboorte) vormen gedurende de gehele zwangerschap in gevallen waarin er al sprake is van een dreigende vroeggeboorte.

Gezien de grote variabiliteit in de absorptie van de werkzame stof die in de verschillende residudepletie-onderzoeken werd waargenomen in de beginuren na injectie, het grote aantal dieren dat jaarlijks wordt behandeld en aangezien elk risico van blootstelling van de consument aan residuen in concentraties boven de veilige concentratie moet worden voorkomen, is het nodig een passende wachttijd vast te stellen om mogelijke risico's voor de consument na orale inname van injectieplaatsweefsel te voorkomen.

### **3. Beoordeling van voordelen en risico's**

#### **Inleiding**

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare residudepletiegegevens voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Dinolytic 12,5 mg en 5 mg oplossingen voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan, te beoordelen en passende wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen aan te bevelen.

#### **Beoordeling van de voordelen**

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij runderen in het kader van deze verwijzingsprocedure niet specifiek is beoordeeld, worden de diergeneesmiddelen die hier worden beoordeeld werkzaam geacht bij runderen in verband met de luteolytische werking ervan, mits een actief geel lichaam aanwezig is. De aanbevolen dosis voor alle indicaties bij runderen bedraagt 25 mg dinoprost per dier.

#### **Risicobeoordeling**

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de duur van de goedgekeurde wachttijden voor runderen ((orgaan)vlees). Voor sommige geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik is de huidige wachttijd mogelijk onvoldoende voor daling van residuen van dinoprost in eetbare weefsels tot onder de vastgestelde ADI, waardoor de consument aan risico is blootgesteld na orale inname van injectieplaatsweefsel van runderen die met deze producten zijn behandeld.

#### **Risicobeheer of beperkende maatregelen**

Dinoprost-tromethamine is al eerder beoordeeld door het CVMP<sup>1</sup> en hoewel werd geoordeeld dat een MRL niet vereist is, werd een ADI van 0,83 µg/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 50 µg voor een persoon van 60 kg) vastgesteld.

Om de veiligheid van de consument met betrekking tot voedsel en levensmiddelen afkomstig van dieren die met deze producten zijn behandeld te waarborgen en om de concentratie van residuen van dinoprost-tromethamine te doen dalen tot onder de ADI, moet voldoende tijd worden gelaten tussen de behandeling en de slacht.



Op basis van residudepletie-onderzoeken met weefsels van runderen is voor alle producten een wachttijd van twee dagen voor (orgaan)vlees van runderen vastgesteld. Deze wachttijd wordt toereikend geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen.

### **Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding**

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, heeft het CVMP geconcludeerd dat de wachttijd voor (orgaan)vlees van behandelde runderen dient te worden gewijzigd zoals aanbevolen om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

De algehele baten-risicoverhouding voor de diergeneesmiddelen Dinolytic 12,5 mg/ml en 5 mg/ml oplossingen voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan, blijft positief, mits de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

## **Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter**

Overwegende hetgeen volgt:

- op grond van de beschikbare residudepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Dinolytic 12,5 mg/ml en 5 mg/ml oplossingen voor injectie en verwante namen, en generieke producten daarvan (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

## **Bijlage III**

**Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter**

## Samenvatting van de productkenmerken

### 4.11 Wachtijd(en)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 2 dagen.

## Etikettering

<b>8. WACHTTIJD(EN)</b>
-------------------------

Runderen:

(Orgaan)vlees: 2 dagen.

## Bijsluiter

### 10. WACHTTIJD(EN)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 2 dagen.