

Vedlegg I

Liste over navn, legemiddelform, veterinærpreparatenes styrke, dyrearter, tilførselsvei, innehavere av markedsføringstillatelsen i medlemsstatene

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Belgia	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Belgia	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Belgia	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Bulgaria	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Estland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Frankrike	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Frankrike	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Frankrike	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Frankrike	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Hellas	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Hellas	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Hellas	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Irland	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Irland	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Irland	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Island	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Italia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Italia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Italia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Italia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Kroatia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Kroatia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Kroatia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Kypros	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Latvia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Latvia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Latvia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Latvia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Litauen	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Litauen	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Litauen	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Luxembourg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Luxembourg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Luxembourg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Nederland	Ceva Santé Animale B.V Tiendweg 8c, 2671 SB, Naaldwijk, The Netherlands	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Portugal	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Portugal	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Romania	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Romania	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Slovakia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Slovakia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Slovenia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Slovenia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Slovenia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Spania	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Spania	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Spania	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Spania	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Storbritannia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Storbritannia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Storbritannia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Storbritannia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Tsjekkia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tsjekkia	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tsjekkia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tyskland	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Medlemsstat EU/EØS	Innehavere av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsvei
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Ungarn	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Ungarn	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Østerrike	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Østerrike	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær
Østerrike	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	Injeksjonsvæske , oppløsning	Storfe	Intramuskulær

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av preparatomtalen

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, og assosierte navn og generiske preparater (se vedlegg I)

1. Innledning

Veterinærpreparatene Dinolytic og assosierte navn og generiske preparater er injeksjonsvæsker, oppløsning, som inneholder 12,5 mg og 5 mg dinoprost (som dinoprosttrometamin) per ml. Dinoprosttrometamin er en syntetisk analog av prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) benyttet hos storfe på grunn av dens luteolytiske og/eller oksytotiske virkninger. Dette stoffet virker bare ved et aktivt corpus luteum.

For storfe er den anbefalte dosen for alle indikasjoner 25 mg dinoprost per dyr (tilsvarende 2 ml av de 12,5 mg/ml preparatene og 5 ml av de 5 mg/ml preparatene).

Det ble inngitt en søknad i henhold til artikkel 13 nr. 1 i direktiv 2001/82/EF, dvs. en generisk søknad, om en markedsføringstillatelse etter den desentraliserte prosedyren for veterinærpreparatet Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for storfe, med Nederland som referansemedlemsstat (NL/V/0256/001/DC). Referansepreparatet er Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, markedsført av Zoetis og tillatt i henhold til den nasjonale prosedyren i forskjellige medlemsstater siden 2015, som en utvidelse av sortimentet i den opprinnelige fullstendige dokumentasjonen for Dinolytic-preparater registrert med en styrke på 5 mg/ml siden 1986.

Selv om bioekvivalens mellom Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, for storfe og referansepreparatet ble godtatt under ovennevnte desentraliserte prosedyre, var Frankrike og andre medlemsstater uenig med tilbakeholdingstiden på null dager for storfe (kjøtt og slakteavfall).

Virkestoffet dinoprosttrometamin har statusen «ingen krav til grenseverdier for restmengder», men CVMP har tidligere fastsatt et akseptabelt daglig inntak (ADI) på 0,83 µg dinoprost per kg kroppsvekt (bw) (tilsvarende 50 µg per 60 kg person)¹. Dersom forbruk på 0,3 kg muskel (injeksjonssted) legges til grunn, tilsvarer dette en tillatt grenseverdi på 167 µg/kg muskel. Restmengder over tillatt grenseverdi ble observert i en undersøkelse av nedbryting av restmengder 24 timer etter behandling. Frankrike vurderte at samlet tilgjengelig informasjon viser at en tilbakeholdingstid på null dager kanskje ikke er tilstrekkelig til å verne forbrukerne.

Dessuten er det observert at for veterinærpreparatene av samme styrke (12,5 mg/ml og 5 mg/ml) og inneholder av markedsføringstillatelsen (MAH) Zoetis har medlemsstatene i hele EU fastsatt forskjellige tilbakeholdingstider for kjøtt og slakteavfall fra storfe, dvs. mellom null og tre dager.

Frankrike vurderte at det er i forbrukervernets interesse i EU å gjennomgå tilbakeholdingstidenes tilstrekkelighet for kjøtt og slakteavfall fra storfe og henviste saken til Komiteen for veterinærpreparater (CVMP).

Den 3. september 2019 innledet Frankrike derfor en prosedyre i henhold til artikkel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærpreparatene Dinolytic og assosierte navn og generiske preparater som inneholder 12,5 mg og 5 mg dinoprost per ml presentert som injeksjonsvæske, oppløsning for intramuskulær bruk hos storfe. CVMP ble bedt om å gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder og anbefale tilbakeholdingstider for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet storfe.

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

2. Drøftelse av de foreliggende data

Data fra innehaverne av markedsføringstillatelsene

Sammensetningen av preparatene som ble brukt i de forskjellige undersøkelsene gjennomført av Zoetis, er lagt fram, og det samme er sammensetningen av preparatene registrert av Ceva Santé Animale. Ettersom formuleringene er svært lik hverandre, vurderte CVMP at en felles tilbakeholdingstid kunne brukes på alle veterinærpreparater i denne henvisningen.

Sju undersøkelser om restmengder hos storfe ble gjort tilgjengelige for komiteen. To undersøkelser ble gjennomført med en oppløsning av radioaktivt merket dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$). Det ble gjennomført fem undersøkelser med Lutalyse 5 mg/ml, som er det samme preparatet som Dinolytic 5 mg/ml, hvorav to var i henhold til god laboratoriepraksis (GLP).

Fem undersøkelser ble gjennomført før 1982, og to undersøkelser utført i henhold til GLP ble gjennomført i 2007 og 2009 (begge rapportert i 2009).

Dinoprosttrometamin ble gitt intramuskulært ved 25 mg per dyr (den anbefalte dosen), bortsett fra i de 2 undersøkelsene gjennomført med radioaktivt merket dinoprosttrometamin som ble ansett bare som informative.

Restmengder av dinoprosttrometamin ble målt enten ved radioaktivitet (2 undersøkelser, 1976 og 1977), ved radioaktiv immunologisk analyse (RIA) (3 undersøkelser, 1978, 1979 og 1982), ved enzyumbundet immunologisk analyse (ELISA) (1 undersøkelse, gjennomført i 2007 og rapportert i januar 2009) eller ved væskekromatografi-massespektrometri (LC-MS) (1 undersøkelse, april 2009).

En *in vivo*-bioekvivalensundersøkelse utført i henhold til GLP og gjennomført med Lutalyse 5 mg/ml og Lutalyse 12,5 mg/ml og en toleranseundersøkelse utført i henhold til GLP og gjennomført med Lutalyse 12,5 mg/ml ble lagt fram. I begge undersøkelser ble det gitt en dose på 25 mg dinoprost intramuskulært.

MRL-status

Ettersom virkestoffet dinoprosttrometamin har statusen «grenseverdi ikke påkrevd», brukes ADI-verdien som referanseverdi. En ADI på 0,83 μg per kg bw (tilsvarende 50 μg for en 60 kg person) ble fastsatt av CVMP¹.

Ifølge CVMPs sammendragsrapport om MRL¹ har dinoprosttrometamin en ekstremt kort halveringstid på bare noen minutter, er nesten fullstendig fjernet etter én eller to passeringer gjennom leveren og/eller lungene, og ingen akkumulering av dinoprost eller restmengder er påvist i blod etter gjentatt daglig injeksjon til storfe. Derfor tas det hensyn bare til vev fra injeksjonsstedet i vurderingen av tilbakeholdingstiden.

For fastsettelse av tilbakeholdingstider ble det fastsatt en grenseverdi på 167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vev fra injeksjonsstedet basert på ADI på 50 μg per person per dag og et inntak på 300 g vev fra injeksjonsstedet (50 $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Nedbryting av restmengder i kjøtt og slakteavfall fra storfe

Innehaveren av markedsføringstillatelsen Zoetis la fram to undersøkelser av restmengder ikke utført i henhold til GLP som ble gjennomført med en oppløsning på ^3H - $\text{PGF}_{2\alpha}$ i henholdsvis 1976 og 1977. I begge undersøkelsene ble preparatet gitt to ganger intramuskulært til én ku ved doser litt under den anbefalte dosen (25 mg per dyr) med et intervall på 11 dager.

CVMP anså disse to gamle restmengdeundersøkelsene bare som informative, ettersom de ikke ble gjennomført i samsvar med aktuelle standarder og var dårlig rapportert.

Zoetis la fram en undersøkelse av nedbryting av restmengder gjennomført i 1982 med preparatet «Pronalgon F injeksjonsvæske, oppløsning for dyr», som tilsvarer Lutalyse 5 mg/ml ifølge innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Tolv dyr ble behandlet med en enkelt intramuskulær injeksjon ved en dose på 25 mg PGF_{2α} og ble slaktet 12, 24, 48, 72 timer etter behandling. Muskulatur, lever, nyre, fett, tynntarm, hjerte og injeksjonssted ble analysert ved hjelp av en RIA-metode. Blant spiselig vev var PGF_{2α}-restmengdene størst på injeksjonsstedet 12 timer etter behandling og over tillatt grenseverdi på 167 µg/kg. Etter 24 timer var PGF_{2α}-restmengder på injeksjonsstedet hos alle individuelle dyr under denne grenseverdien på 167 µg/kg.

CVMP vurderte at ingen pålitelig tilbakeholdingstid kan fastsettes fra denne undersøkelsen av nedbryting av restmengder. Undersøkelsen presenterer visse mangler (GLP-status er ikke angitt, antallet dyr per slaktetidspunkt og prøvetakingsprosedyrene for injeksjonsstedene følger ikke anbefalingene i VICH GL48², oppbevaringstiden før analyse og holdbarheten til PGF_{2α} i fryste vevsprøver er ukjent). Imidlertid støtter denne undersøkelsen opp om fastsettelse av en tilbakeholdingstid ettersom den illustrerer den generelt raske nedbrytingen av restmengder og dessuten den store variasjonen mellom individer i nedbrytingskinetikken hos storfe.

Zoetis la fram to undersøkelser av nedbryting av restmengder utført i henhold til GLP.

En av undersøkelsene ble gjennomført i 2009 med et progesteronimplantat (1,94 g progesteron/implantat) og Lutalyse 5 mg/ml. Preparatet ble gitt ved en enkelt intramuskulær injeksjon til 25 kyr ved en dose på 25 mg PGF_{2α}. Blant disse 25 dyra ble 13 dyr behandlet med et progesteronimplantat 7 dager før dinoprost ble gitt.

Dyr ble slaktet ca. 10 timer etter uttak av progesteronimplantatet og tilførsel av dinoprost. Injeksjonssteder ble analysert ved hjelp av en LC-MS-metode.

Ca. 10 timer etter PGF_{2α}-injeksjon var restmengder på injeksjonsstedene svært variable og i området 2,29–497 µg/kg (progesteronimplantat + Lutalyse-gruppe) og 2,04–2620 µg/kg (Lutalyse-gruppe). 10 timer etter tilførsel var altså PGF_{2α}-restmengder på injeksjonsstedet over tillatt grenseverdi på 167 µg/kg hos 6 av 25 dyr.

CVMP vurderte denne undersøkelsen av restmengder bare som informativ, ettersom den viser noen mangler. Prøvetakingen på injeksjonsstedet er ikke i tråd med anbefalingene i VICH GL48². Selv om vekten av kjerneprøver på injeksjonsstedet er i tråd med rettleidingen, ble det ikke samlet inn omkringliggende vev som veide ± 300 g. Det er derfor ikke mulig å sikre at de innsamlede prøvene representerer vevsprøver fra regionen der største restmengdekonsentrasjoner forekommer. Oppbevaringstiden for vevsprøver før analyse og holdbarheten av PGF_{2α} i fryste vevsprøver er ukjent. På det eneste slaktetidspunkt (10 timer) er noen restmengder høyere enn tillatt grenseverdi på 167 µg/kg, og ingen pålitelig tilbakeholdingstid kan dermed fastslås ut av denne undersøkelsen. Ikke desto mindre illustrerer det den store variasjonen mellom individer i nedbrytingen av restmengder på injeksjonsstedet.

En annen undersøkelse av nedbryting av restmengder utført i henhold til GLP ble gjennomført med Lutalyse 5 mg/ml i 2007 og rapportert i januar 2009. Tolv kyr delt i 3 grupper med 4 dyr i hver gruppe ble behandlet med to intramuskulære injeksjoner ved en dose på 25 mg PGF_{2α} 12 timer fra hverandre. Dyr fikk det dobbelte av den anbefalte dosen, noe som ikke forventes å påvirke nedbrytingsresultatene på injeksjonsstedet som er målet med denne undersøkelsen. Dyr i gruppe T01, T02 og T03 ble avlivet etter henholdsvis 24 timer, 48 timer og 72 timer, etter den første injeksjonen, og begge

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](#)

injeksjonsstedene ble samlet inn for analyse. Data ble dermed innhentet 12 timer og 24 timer etter behandling for T01, 36 timer og 48 timer etter behandling for T02 og 60 timer og 72 timer etter behandling for T03. En validert ELISA-metode ble brukt til å bestemme konsentrasjonen av PGF_{2α} på injeksjonsstedet og i det umiddelbart omkringliggende vevet. Vekten av prøver på injeksjonsstedet er i tråd med anbefalingene i VICH GL48². Ikke alle de individuelle analyseseriene oppfylte de fullstendige valideringskriteriene angitt i protokollen med hensyn til nøyaktighet og presisjon. Det ble imidlertid innhentet tilstrekkelige data fra godtatte serier til å fastsette nedbrytingsprofilen for PGF_{2α} på injeksjonsstedet.

Basert på validerte resultater var PGF_{2α}-restmengder høyere enn tillatt grenseverdi på 167 µg/kg etter 12 timer på 2 av 4 injeksjonssteder (245 og 647 µg/kg). Etter 24 timer var PGF_{2α}-restmengder (8,01, 9,36, 12,6 og 17,5 µg/kg) hos alle fire dyr under denne grenseverdien. Etter 36 og 48 timer ble det validert bare én verdi for PGF_{2α}-restmengder per gruppe av 4 prøver, og verdien var under 167 µg/kg. De andre ikke-validerte resultatene var også under 167 µg/kg. Etter 60 timer var de 4 ikke-validerte resultatene (høyst: 13,9 µg/kg) under 167 µg/kg. 24 timer etter tilførsel er altså første gang PGF_{2α}-restmengdene var under tillatt grenseverdi på 167 µg/kg på injeksjonsstedet.

CVMP vurderte at denne undersøkelsen er sentral for fastsettelse av en tilbakeholdingstid. Noen mangler (holdbarheten til virkestoff i fryste prøver, mangel på analyse av de fleste dyrs prøver på etterfølgende tidspunkter etter 24-timersprøvene) gjør det nødvendig å vurdere også de andre undersøkelsene som er tilgjengelige, og som viser stor variasjon mellom individer og mulighet for at noen enkeltprøver kan inneholde restmengder over terskelen på 167 µg/.

Den statistiske metoden kan ikke brukes ettersom det på tidspunktene 36 og 48 timer ikke var nok validerte restmengdekonsentrasjoner. Komiteen vurderte at en tilbakeholdingstid på 48 timer kan avledes av denne undersøkelsen av restmengder utført i henhold til GLP, dvs. 24 timer pluss et sikkerhetsspenn på 30 % (basert på den halvkvantitative analytiske metoden, med mangel på validerte resultater mellom de siste tidspunktene og høy variasjon hos individuelle dyr etter 12 timer) i henhold til CVMPs rettleiding om bestemmelse av tilbakeholdingstider for spiselig vev (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP vurderte også to ytterligere undersøkelser som var blitt inkludert i MRL-vurderingen.

Det ble gjennomført én undersøkelse i 1978 med preparatet Lutalyse 5 mg/ml med tolv behandlede dyr (4 dyr/behandlet gruppe) og en kontrollgruppe bestående av 6 dyr. Tolv kyr ble behandlet med en enkelt intramuskulær injeksjon ved en dose på 25 mg dinoprost.

Dyr ble slaktet 24, 48 og 72 timer etter behandling, og injeksjonssteder (100 g) ble analysert ved hjelp av en RIA. 24 timer etter PGF_{2α}-injeksjon var restmengdene på injeksjonsstedene i området 6,1–198,1 µg/kg (Lutalyse-gruppe) og 1,2–2,9 µg/kg (kontrollgruppe), noe som viser stor variasjon mellom individer. Restmengder på injeksjonsstedet kom tilbake til utgangsnivå innen 48 timer etter injeksjon.

Hos ett dyr var restmengden på injeksjonsstedet 24 timer etter tilførsel 198,1 µg/kg, og derfor ville inntak av et injeksjonssted framstilt av dette dyret overskride tillatt grenseverdi på 167 µg/kg. 48 timer etter tilførsel var restmengdene hos alle 4 dyr under 167 µg/kg. I henhold til CVMPs rettleiding om bestemmelse av tilbakeholdingstider for spiselig vev³ ville den statistiske metoden føre til en tilbakeholdingstid på 38,25 timer, avrundet til 48 timer. Imidlertid oppfylles ikke varianshomogeniteten, som er forventet for injeksjonsrestmengder på et tidspunkt så nær tilførselen.

CVMP vurderte at denne restmengdeundersøkelsen er underbyggende, men ikke sentral, ettersom den presenterer noen mangler (PGF_{2α}-restmengder ble målt bare på injeksjonsstedet, prøvetaking av

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

injeksjonsstedet er ikke i samsvar med anbefalingene i VICH GL48² og holdbarheten til PGF_{2α} i fryste vevsprøver før analyse er ukjent). Ikke desto mindre bør resultater av denne undersøkelsen som støtter en tilbakeholdingstid på minst 48 timer, vurderes for fastsettelse av tilbakeholdingstiden.

Den andre undersøkelsen av restmengder hentet fra MRL-dokumentasjonen ble gjennomført i 1979 med Lutalyse 5 mg/ml. Seks kyr ble behandlet med en enkelt intramuskulær injeksjon ved en dose på 25 mg dinoprost. Dyr ble slaktet 24, 48 og 72 timer etter behandling, og muskulatur på injeksjonssteder og andre steder ble analysert ved hjelp av en RIA. 24 timer etter tilførsel av Lutalyse 5 mg/ml var restmengden på injeksjonsstedet under tillatt grenseverdi på 167 µg/kg.

CVMP vurderer at denne gamle undersøkelsen av restmengder bare er informativ, ettersom den har visse mangler, f.eks. antallet dyr, prøvetakingen på injeksjonsstedet og restmengdenes holdbarhet.

Fastsettelse av tilbakeholdingstid

Alt i alt viser undersøkelser at restmengder på injeksjonsstedet er høyere enn tillatt grenseverdi på 167 µg/kg på tidspunkter før 24 timer etter behandling. I noen undersøkelser bemerkes en stor variasjon mellom individer (1982, april 2009) ved absorpsjon, distribusjon og nedbryting av virkestoffet over opptil 48 timer etter injeksjon. Etter 24 timer var restmengdene under tillatt grenseverdi på 167 µg/kg i alle undersøkelser, unntatt i én studie gjennomført i 1978 der én prøve viste en konsentrasjon på 198,1 µg/kg, altså høyere enn tillatt grenseverdi på 24 timer etter injeksjon. Fra prøvene som ble analysert 48 timer etter behandling, var restmengder på injeksjonsstedet alltid under denne grenseverdien.

Basert på den sentrale undersøkelsen (gjennomført i 2007 og rapportert i januar 2009) og de andre undersøkelsene som innehaveren av markedsføringstillatelsen Zoetis la fram, og undersøkelsene hentet fra MRL-dokumentasjonen, kan det fastsettes en tilbakeholdingstid på 48 timer. Dette forslaget vurderer de forhold at

- det i Zoetis' undersøkelse utført i henhold til GLP fra januar 2009 ikke ble observert restmengder over grenseverdien på 167 µg/kg utledet av ADI 24 timer etter injeksjon,
- et sikkerhetsspenn på 30 % er nødvendig på grunn av den store variasjonen mellom individer (undersøkelser 1982 og april 2009),
- i én undersøkelse fra MRL-dokumentasjonen (1978) ble ett dyr funnet med restmengder på injeksjonsstedet over grenseverdien på 167 µg/kg utledet av ADI (med 198,1 µg/kg) 24 timer etter tilførsel. I henhold til CVMPs rettleiding om bestemmelse av tilbakeholdingstider for spiselig vev³ ville den alternative metoden føre til en tilbakeholdingstid på 48 timer pluss et sikkerhetsspenn, noe som fører til en tilbakeholdingstid på 3 dager. Ikke desto mindre vurderte CVMP at det ikke er nødvendig å tilføye et slikt sikkerhetsspenn til den 48-timers tilbakeholdingstiden, ettersom bare én verdi var over grenseverdien på 167 µg/kg etter 24 timer, og absorpsjonshalveringstiden fra injeksjonsstedet er ca. 2 timer.

Dessuten støtter både den statistiske metoden fra CVMPs rettleiding om bestemmelse av tilbakeholdingstider for spiselig vev³, med noen grenser, og en statistisk metode hentet fra «sikker konsentrasjon per melking (SCPM)-metoden» og basert på øvre tolerable grense (UTL) etter 95/95, en tilbakeholdingstid på 48 timer brukt på resultatene fra denne studien.

- De tilgjengelige undersøkelsene viser at restmengder på injeksjonsstedet etter 48 timer er langt under grenseverdien på 167 µg/kg, mens restmengder etter 10 og 12 timer er svært variable og overskrider tillatt grenseverdi på 167 µg/kg. UTL 95/95 (lignende statistisk metode som for SCPM-metoden i melk) brukt på alle undersøkelser er langt over grenseverdien på 167 µg/kg etter 10 timer (med 25 individuelle restverdier etter 10 timer). For de senere

tidspunktene mangler UTL 95/95-beregningen kraft ettersom det ikke er nok tilgjengelige restverdier per tidspunkt.

Selv om dinoprosttometamin ikke har numerisk MRL, vurderte CVMP at en tilbakeholdingstid er nødvendig, basert på opplysningene fra restmengdeundersøkelser som ble lagt fram, og som var i samsvar med CVMPs rettledning om restmengder på injeksjonsstedet (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ og CVMPs rettledning om bestemmelse av tilbakeholdingstider for spiselig vev³.

CVMP anerkjente at inntak av et injeksjonssted ville være en sjelden hendelse ettersom dyr behandlet med Dinolytic/Lutalyse er ment for forplantningsformål og ikke rutinemessig sendes til slakt. Mens nødslakt innen 3 timer etter tilførsel og en samtidig ulykke ikke vurderes som realistisk, er muligheten for slakt etter 12–24 timer i samsvar med VICH GL48² avsnitt 2.3.7.1 realistisk ved en ulykke under/umiddelbart etter tilførselen (verst tenkelige tilfelle). Det skal bemerkes at storfe i flere medlemsstater kan avlives av veterinæren på gården av nødslaktgrunner. Dessuten brukes disse veterinærpreparatene hos et stort antall dyr, noe som øker sannsynligheten for at injeksjonssteder som inneholder PGF_{2α}-restmengder, kan bli spist.

ADI er basert på livmorsammentrekninger, som kan være svært smertefulle og utgjøre en potensiell alvorlig risiko (aborter og prematur fødsel) gjennom hele svangerskapet i tilfeller der svangerskapet allerede risikerer prematur fødsel.

I og med den store variasjonen i absorpsjonen av virkestoffet som ble observert i de forskjellige undersøkelsene av nedbryting av restmengder i de tidlige timene etter injeksjon, må det store antallet dyr behandlet årlig, og ettersom risiko for eksponering av forbrukeren for restmengder over den trygge konsentrasjonen hindres, er det behov for fastsettelse av egnet tilbakeholdingstid for å hindre forbrukerrisikoer etter oralt inntak av vev fra injeksjonsstedet.

3. Nytte- og risikovurdering

Innledning

CVMP ble bedt om å gjennomgå alle tilgjengelige data om nedbryting av restmengder for veterinærpreparatene Dinolytic 12,5 mg og 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning og assosierte navn og generiske preparater og anbefale relevante tilbakeholdingstider for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet storfe.

Nyttevurdering

Virkningen av de berørte preparatene hos storfe er ikke vurdert spesifikt som en del av denne henvisningen, men veterinærpreparatene som vurderes, anses å være effektive hos storfe på grunn av deres luteolytiske virkninger, forutsatt at et aktivt corpus luteum er til stede. Den anbefalte dosen for alle indikasjoner hos storfe er 25 mg dinoprost per dyr.

Risikovurdering

Kvalitet, måldyrsikkerhet, brukersikkerhet og miljørisikoen for de berørte veterinærpreparatene er ikke blitt vurdert i denne henvisningen.

Det er identifisert en risiko når det gjelder lengden på de tillatte tilbakeholdingstidene for storfe (kjøtt og slakteavfall). For noen veterinærpreparater kan den aktuelle tilbakeholdingstiden være utilstrekkelig til at restmengder av dinoprost faller under fastsatt ADI i spiselig vev, noe som dermed utgjør en risiko for forbrukere etter oralt inntak av vev fra injeksjonsstedet fra storfe behandlet med disse preparatene.

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

Tiltak for risikostyring eller -begrensning

Dinoprosttrometamin ble tidligere evaluert av CVMP¹, og selv om det ble vurdert at en MRL ikke er nødvendig, ble det fastsatt en ADI på 0,83 µg/kg kroppsvekt (tilsvarende 50 µg for en 60 kg person).

For å verne forbrukere av næringsmidler framstilt av dyr behandlet med disse næringsmidlene, og for at restmengder fra dinoprosttrometamin skal kunne brytes ned under ADI, må det tillates en tilstrekkelig tid mellom behandling og slakt.

På grunnlag av undersøkelser av nedbryting av restmengder i storfevev er det blitt utledet en tilbakeholdingstid for kjøtt og slakteavfall fra storfe på 2 dager for alle preparater. Denne tilbakeholdingstiden regnes som tilstrekkelig til å verne forbrukerne.

Evaluerings og konklusjoner om nytte / risiko-forholdet

Etter å ha vurdert grunnlaget for henvisning og de tilgjengelige dataene om nedbryting av restmengder fant CVMP at tilbakeholdingstidene for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet storfe bør endres for å verne forbrukerne.

Samlet nytte-risiko-forhold for veterinærpreparatene Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, og assosierte navn og generiske preparater forblir positivt med forbehold om de anbefalte endringene i preparatinformasjonen.

Grunnlag for endring av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Betraktninger

- På grunnlag av de tilgjengelige dataene om nedbryting av restmengder fant CVMP at tilbakeholdingstidene for kjøtt og slakteavfall framstilt av behandlet storfe bør endres for å verne forbrukerne.
- CVMP fant at det generelle nytte-risiko-forholdet for preparatene under denne prosedyren forblir positivt med forbehold om endringer i preparatinformasjonen.

CVMP har anbefalt å endre markedsføringstillatelsene for Dinolytic 12,5 mg/ml og 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning, og assosierte navn og generiske preparater som nevnt i vedlegg I som preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er fastsatt for i vedlegg III.

Vedlegg III

**Endringer i de relevante avsnittene i preparatomtale,
merking og pakningsvedlegg**

Preparatomtale

4.11 Tilbakeholdingstid(er)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 2 dager.

Merking

8. TILBAKEHOLDINGSTID(ER)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 2 dager.

Pakningsvedlegg

10. TILBAKEHOLDINGSTID(ER)

Storfe:

Kjøtt og slakteavfall: 2 dager.