

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Austria	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Belgia	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Belgia	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Belgia	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Bułgaria	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Chorwacja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis, 12,5 mg/mL, otopina za iniekciju, za goveda	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Chorwacja	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost, 5 mg/mL, otopina za iniekciju, za goveda i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Chorwacja	Zoetis B.V., Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	DINOLYTIC, 5 mg/mL, otopina za iniekciju, za goveda, konje i svinje	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Cypr	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Dania	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Estonia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Finlandia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Finlandia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Finlandia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Finlandia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Francja	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Francja	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Francja	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Grecja	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Grecja	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Grecja	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Hiszpania	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Hiszpania	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Hiszpania	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Irlandia	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Irlandia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Irlandia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Islandia	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Litwa	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Litwa	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Litwa	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Litwa	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Luksemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Luksemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Luksemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Łotwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Łotwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Łotwa	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Łotwa	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niderlandy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niderlandy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niderlandy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niderlandy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niemcy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Niemcy	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Norwegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Norwegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Polska	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Polska	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Polska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Portugalia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Portugalia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Portugalia	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, suínos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Republika Czeska	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Republika Czeska	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Republika Czeska	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Rumunia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Rumunia	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Rumunia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Słowacja	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Słowacja	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Słowenia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Słowenia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Słowenia	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Szwecja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Szwecja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Szwecja	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Szwecja	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Węgry	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Węgry	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Węgry	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Włochy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Włochy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Włochy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Włochy	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Zjednoczone Królestwo	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Zjednoczone Królestwo	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Zjednoczone Królestwo	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo
Zjednoczone Królestwo	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	Roztwór do wstrzykiwań	Bydło	Domięśniowo

Aneks II

Wnioski naukowe i uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań oraz nazw produktów związanych, a także produktów generycznych opracowanych na ich podstawie (patrz Aneks I)

1. Wprowadzenie

Weterynaryjne produkty lecznicze Dinolytic i nazwy produktów związanych, a także produkty generyczne opracowane na ich podstawie mają postać roztworów do wstrzykiwań zawierających 12,5 mg i 5 mg dinoprostu (jako soli trometaminowej dinoprostu) w 1 ml. Sól trometaminowa dinoprostu to syntetyczny analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) stosowany u bydła ze względu na właściwości luteolityczne lub wywołujące poród. Substancja ta jest skuteczna jedynie w obecności aktywnego ciała żółtego.

Zalecana dawka dla bydła we wszystkich wskazaniach wynosi 25 mg dinoprostu na osobnika (co odpowiada 2 ml produktu o zawartości 12,5 mg/ml oraz 5 ml produktu o zawartości 5 mg/ml).

Złożony został wniosek zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE, czyli wniosek o dopuszczenie do obrotu leku generycznego w ramach procedury zdecentralizowanej dla weterynaryjnego produktu leczniczego Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, gdzie jako referencyjne państwo członkowskie występują Niderlandy (NL/V/0256/001/DC). Produktem referencyjnym jest Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, wprowadzony do obrotu przez firmę Zoetis i dopuszczony w ramach procedury krajowej od 2015 r. w wielu państwach członkowskich jako rozszerzenie linii produktów Dinolytic o mocy 5 mg/ml, dopuszczonych pierwotnie na podstawie pełnej dokumentacji w 1986 r.

W trakcie wspomnianej procedury zdecentralizowanej – mimo że biorównoważność między produktem Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła a produktem referencyjnym została zaakceptowana – Francja i inne państwa członkowskie nie uznały zerowego okresu karencji dla bydła (mięso i podroby). Substancja czynna, sól trometaminowa dinoprostu, ma status „niewymagany maksymalny limit pozostałości (MRL)”, tymczasem ustalone wcześniej przez Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) dopuszczalne dzienne spożycie (ADI) dinoprostu wynosi 0,83 µg/kg mc. (co odpowiada 50 µg dla osoby o masie 60 kg)¹. Zakładając spożycie 0,3 kg tkanki mięśniowej (miejsce wstrzyknięcia), odpowiada to maksymalnemu dopuszczalnemu stężeniu 167 µg/kg tkanki mięśniowej. W badaniu zanikania pozostałości 24 godziny po podaniu leku obserwowano stężenia pozostałości przekraczające maksymalny dopuszczalny poziom. Zdaniem Francji z ogółu dostępnych informacji wynika, że zerowy okres karencji może nie wystarczać do zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Co więcej, należy zauważyć, że w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych o tej samej mocy (12,5 mg/ml i 5 mg/ml) i tego samego podmiotu odpowiedzialnego (Zoetis) poszczególne państwa członkowskie UE ustaliły różne okresy karencji dla mięsa i podrobów wołowych, mieszczące się w przedziale od zera do trzech dni.

Francja uznała, że z punktu widzenia bezpieczeństwa konsumentów w UE wskazany jest przegląd adekwatności okresów karencji dla mięsa i podrobów wołowych, w związku z czym zgłosiła sprawę do CVMP.

Dlatego też w dniu 3 września 2019 r. Francja wszczęła procedurę na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych Dinolytic i nazw produktów związanych

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

oraz produktów generycznych opracowanych na ich podstawie zawierających 12,5 mg i 5 mg dinoprostu w 1 ml w postaci roztworów do wstrzykiwań domięśniowych u bydła. Zwrócono się do CVMP z wnioskiem o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych na temat zanikania pozostałości oraz o zalecenie okresów karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła.

2. Omówienie dostępnych danych

Dane udostępnione przez podmioty odpowiedzialne

Przedstawiono skład produktów wykorzystywanych w różnych badaniach przeprowadzonych przez firmę Zoetis, a także skład produktów zarejestrowanych przez firmę Ceva Santé Animale. Z uwagi na wysokie podobieństwo postaci użytkowych CVMP uznał, że można przyjąć jeden okres karencji dla wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych, których dotyczy bieżąca procedura wyjaśniająca.

Komitetowi udostępniono wyniki siedmiu badań pozostałości u bydła. Dwa badania przeprowadzono z użyciem roztworu dinoprostu ($\text{PGF}_{2\alpha}$) znakowanego izotopem promieniotwórczym. Pięć badań przeprowadzono z wykorzystaniem produktu Lutalyse 5 mg/ml, który jest taki sam jak Dinolytic 5 mg/ml, przy czym dwa z tych badań uwzględniały zasady dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP).

Pięć badań zostało przeprowadzonych przed 1982 r., a dwa badania zgodne z GLP pochodziły z 2007 i 2009 r. (oba opublikowano w 2009 r.).

Sól trometaminową dinoprostu podawano domięśniowo w dawce 25 mg na osobnika (dawka zalecana) z wyjątkiem dwóch badań prowadzonych z zastosowaniem soli trometaminowej dinoprostu znakowanej izotopem promieniotwórczym, które potraktowano wyłącznie informacyjnie.

Pozostałości soli trometaminowej dinoprostu mierzono metodą znakowania promieniotwórczego (2 badania, 1976 i 1977 r.), metodą radioimmunologiczną (RIA) (3 badania, 1978, 1979 i 1982 r.), za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) (1 badanie przeprowadzone w 2007 r. i opublikowane w styczniu 2009 r.) albo metodą chromatografii cieczowej ze spektrometrią mas (LC-MS) (1 badanie, kwiecień 2009 r.).

Udostępniono także wyniki jednego zgodnego z GLP badania biorównoważności *in vivo* przeprowadzonego z użyciem produktów Lutalyse 5 mg/ml i Lutalyse 12,5 mg/ml, a także jednego zgodnego z GLP badania tolerancji z użyciem produktu Lutalyse 12,5 mg/ml. W obu badaniach podawano dawkę 25 mg dinoprostu drogą domięśniową.

Status MRL

Ponieważ substancja czynna, sól trometaminowa dinoprostu, ma status „niewymagany MRL”, jako wartość referencyjną przyjęto ADI. Ustalono przez CVMP dopuszczalne dzienne spożycie wynosi 0,83 $\mu\text{g/kg}$ mc. (co odpowiada 50 μg dla osoby o masie 60 kg)¹.

Zgodnie ze sprawozdaniem podsumowującym CVMP w sprawie MRL¹ sól trometaminowa dinoprostu charakteryzuje się bardzo krótkim, zaledwie kilkuminutowym okresem półtrwania, jest niemal całkowicie eliminowana po jednym lub dwóch przejściach przez wątrobę lub płuca, a we krwi nie wykrywa się żadnej akumulacji dinoprostu ani jego pozostałości po wielokrotnych codziennych podaniach u bydła. Dlatego też ocena pod kątem okresu karencji koncentruje się jedynie na tkankach wokół miejsca wstrzyknięcia.

W celu ustalenia okresów karencji przy założeniu ADI wynoszącego 50 μg na osobę na dzień oraz spożycia 300 g tkanki z miejsca wstrzyknięcia zdecydowano, że limit zawartości wynosi 167 $\mu\text{g/kg}$ tkanek wokół miejsca wstrzyknięcia (50 $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g/kg}$).

Dane dotyczące zanikania pozostałości w mięsie i podrobach wołowych

Podmiot odpowiedzialny Zoetis udostępnił wyniki dwóch nieuwzględniających GLP badań pozostałości przeprowadzonych z użyciem roztworu ^3H -PGF_{2α} w 1976 i 1977 r. W obu badaniach produkt podano jednej krowie dwukrotnie drogą domięśniową w dawce nieznacznie mniejszej niż zalecana (25 mg na osobnika) w odstępie 11 dni.

Te dwa stare badania miały dla CVMP jedynie wartość informacyjną, ponieważ nie zostały przeprowadzone zgodnie z obecnymi standardami ani nie były właściwie opisane.

Firma Zoetis przedstawiła także wyniki badania zanikania pozostałości przeprowadzonego w 1982 r. z użyciem produktu Pronalgon F roztwór do wstrzykiwań dla zwierząt, który według podmiotu odpowiedzialnego odpowiada produktowi Lutalyse 5 mg/ml.

12 osobnikom podano pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe PGF_{2α} w dawce 25 mg, po czym zwierzęta ubito 12, 24, 48 i 72 godziny po wstrzyknięciu. Za pomocą RIA przeanalizowano tkankę mięśniową, wątrobę, nerki, tkankę tłuszczową, jelito cienkie, serce i tkanki wokół miejsca wstrzyknięcia. Wśród tkanek jadalnych najwyższą zawartość pozostałości PGF_{2α} stwierdzono w okolicy miejsca wstrzyknięcia 12 godzin po podaniu leku – przekraczała ona maksymalne dopuszczalne stężenie 167 µg/kg. Po 24 godzinach u wszystkich osobników zawartość PGF_{2α} wokół miejsca wstrzyknięcia nie przekraczała wartości granicznej 167 µg/kg.

CVMP uznał, że na podstawie tego badania zanikania pozostałości nie można w miarodajny sposób ustalić okresu karencji. Badanie charakteryzowało się pewnymi niedociągnięciami (brak informacji o zgodności z GLP, liczba zwierząt na każdy punkt czasowy uboju i metodyka pobierania próbek z miejsca wstrzyknięcia niezgodne z zaleceniami VICH GL48², nieznane czas przechowywania przed analizą i stabilność PGF_{2α} w zamrożonych tkankach). Niemniej badanie to potwierdza konieczność ustalenia okresu karencji, ponieważ dowodzi ogólnie szybkiego zanikania pozostałości oraz znaczącej zmienności międzyosobniczej pod względem kinetyki zanikania u bydła.

Firma Zoetis udostępniła dwa badania zanikania pozostałości zgodne z GLP.

Jedno z nich przeprowadzono w 2009 r. z zastosowaniem wkładów dopochwowych uwalniających lek w sposób kontrolowany (CIDR) (1,94 g progesteronu na wkład) oraz produktu Lutalyse 5 mg/ml. Produkt podano 25 krowom w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 25 mg PGF_{2α}. Na 7 dni przed podaniem dinoprostu 13 spośród tych 25 zwierząt założono wkład CIDR.

Zwierzęta ubito około 10 godzin po usunięciu wkładu CIDR i podaniu dinoprostu. Okolice miejsca wstrzyknięcia analizowano metodą LC-MS.

Około 10 godzin po wstrzyknięciu PGF_{2α} zawartość pozostałości w miejscu wstrzyknięcia charakteryzowała się wysoką zmiennością i mieściła się w przedziałach 2,29–497 µg/kg (grupa CIDR + Lutalyse) i 2,04–2620 µg/kg (grupa Lutalyse). Ostatecznie stwierdzono, że 10 godzin po podaniu ilość pozostałości PGF_{2α} w miejscu wstrzyknięcia przekraczała maksymalny dopuszczalny limit 167 µg/kg u 6 spośród 25 zwierząt.

Badanie to miało dla CVMP jedynie wartość informacyjną z uwagi na pewne niedociągnięcia. Sposób pobierania próbek z miejsca wstrzyknięcia nie był zgodny z zaleceniami VICH GL48². Mimo że masa próbek rdzeniowych z miejsca wstrzyknięcia jest zgodna z wytycznymi, nie pobrano okolicznych tkanek o masie ± 300 g. Nie można zatem mieć pewności, że pobrane próbki pochodzą z obszaru o największym stężeniu pozostałości. Czas przechowywania próbek tkanek przed analizą oraz stabilność PGF_{2α} w zamrożonych tkankach są nieznane. Co więcej, w jednym punkcie czasowym uboju (10

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](#)

godzin) niektóre stężenia pozostałości przekraczają maksymalny dopuszczalny poziom 167 µg/kg, zatem z tego badania nie można wyciągnąć miarodajnych wniosków o okresie karencji. Świadczy ono natomiast o znaczącej zmienności międzyosobniczej pod względem zanikania pozostałości w miejscu wstrzyknięcia.

Drugie zgodne z GLP badanie zanikania pozostałości przeprowadzono z wykorzystaniem produktu Lutalyse 5 mg/ml w 2007 r. i opublikowano w 2009 r. W ramach badania 12 krów podzielono na trzy grupy po 4 osobniki i podano im dwa domięśniowe wstrzyknięcia PGF_{2α} w dawce 25 mg w odstępie 12 godzin. Zwierzętom podano dwukrotność zalecanej dawki, co nie powinno mieć wpływu na wyniki dotyczące zanikania w miejscu wstrzyknięcia, które stanowiły cel badania. Zwierzęta z grup T01, T02 i T03 zostały uśmiercone odpowiednio po 24, 48 i 72 godzinach od pierwszego wstrzyknięcia; do badań pobrano tkanki z obu miejsc wstrzyknięcia. Dane z grupy T01 uzyskano zatem po 12 i 24 godzinach od podania, z grupy T02 – po 36 i 48 godzinach od podania, a z grupy T03 – po 60 i 72 godzinach od podania. Do ustalenia stężenia PGF_{2α} w miejscu wstrzyknięcia i w sąsiadujących tkankach użyto zwalidowanego testu ELISA. Masa próbek z miejsc wstrzyknięcia była zgodna z zaleceniami VICH GL48². Nie wszystkie z przeprowadzonych analiz spełniły w pełni określone w protokole kryteria walidacji pod względem dokładności i precyzji. Uzyskano jednak wystarczającą ilość danych z prawidłowych analiz, aby zdefiniować profil zanikania PGF_{2α} w miejscu wstrzyknięcia.

Według zwalidowanych wyników po 12 godzinach w dwóch z czterech miejsc wstrzyknięcia pozostałości PGF_{2α} przekraczały maksymalny dopuszczalny poziom 167 µg/kg (245 i 647 µg/kg). Po 24 godzinach pozostałości PGF_{2α} u wszystkich 4 zwierząt znajdowały się już poniżej tego limitu (8,01, 9,36, 12,6 i 17,5 µg/kg). Po 36 i 48 godzinach tylko jedna wartość pozostałości PGF_{2α} spośród czterech próbek z każdej grupy została zwalidowana i nie przekraczała 167 µg/kg. Pozostałe, niezwalidowane wyniki także mieściły się poniżej 167 µg/kg. Po 60 godzinach cztery niezwalidowane wyniki (w tym maks. 13,9 µg/kg) nie przekraczały 167 µg/kg. Podsumowując, zawartość pozostałości PGF_{2α} znajdowała się poniżej dopuszczalnego poziomu 167 µg/kg w miejscu wstrzyknięcia najwcześniej 24 godziny po podaniu.

CVMP uznał to badanie za kluczowe dla ustalenia okresu karencji. Niemniej z powodu kilku niedociągnięć (stabilność substancji czynnej w zamrożonych próbkach, brak analizy próbek większości zwierząt w kolejnych punktach czasowych po 24 godzinach) konieczne jest uwzględnienie także pozostałych udostępnionych badań, które sugerują wysoką zmienność międzyosobniczą i prawdopodobieństwo, że niektóre pojedyncze próbki mogą zawierać pozostałości przekraczające limit 167 µg/kg.

Nie można użyć metody statystycznej, ponieważ dla punktów czasowych 36 i 48 godzin dostępnych było za mało zwalidowanych wartości stężenia pozostałości. Komitet stwierdził, że na podstawie tego zgodnego z GLP badania pozostałości można wyznaczyć 48-godzinny okres karencji, tj. 24 godziny plus 30-procentowy margines bezpieczeństwa (na podstawie półilościowej metody analitycznej, przy braku zwalidowanych wyników dla ostatnich punktów czasowych i przy wysokiej zmienności u poszczególnych osobników po 12 godzinach) zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP uwzględnił także dwa inne badania ujęte w ocenie MRL.

Jedno z nich przeprowadzono w 1978 r. z wykorzystaniem produktu Lutalyse 5 mg/ml u 12 leczonych zwierząt (po 4 na grupę leczenia) oraz w grupie kontrolnej liczącej 6 osobników. 12 krowom podano pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe dinoprostu w dawce 25 mg.

Zwierzęta ubito 24, 48 i 72 godziny po wstrzyknięciu, a miejsca wstrzyknięcia (100 g) analizowano za pomocą RIA. Po 24 godzinach od wstrzyknięcia PGF_{2α} pozostałości w miejscach wstrzyknięcia mieściły

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

się w przedziale 6,1–198,1 µg/kg (grupa Lutalyse) oraz 1,2–2,9 µg/kg (grupa kontrolna), co świadczy o znaczącej zmienności międzyosobniczej. Pozostałości w miejscach wstrzyknięcia wracały do poziomu wyjściowego w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia.

U jednego osobnika poziom pozostałości w miejscu wstrzyknięcia 24 godziny po podaniu wyniósł 198,1 µg/kg, a zatem spożycie tkanek z miejsca wstrzyknięcia tego zwierzęcia oznaczałoby przekroczenie maksymalnego dopuszczalnego limitu 167 µg/kg. Po 48 godzinach od podania pozostałości u wszystkich 4 osobników nie przekraczały 167 µg/kg. Zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych³ z analizy statystycznej wynikałby okres karencji 38,25 godziny, po zaokrągleniu – 48 godzin. Nie jest jednak spełniony warunek homogeniczności wariancji, czego można się spodziewać w odniesieniu do pozostałości wstrzykniętej substancji tak niedługo po podaniu.

CVMP uznał to badanie za pomocnicze, ale nie kluczowe z uwagi na pewne niedociągnięcia (pozostałości PGF_{2α} badano tylko w miejscu wstrzyknięcia, pobieranie próbek z miejsca wstrzyknięcia nie przebiegało zgodnie z zaleceniami VICH GL48², a stabilność PGF_{2α} w zamrożonych tkankach przed analizą jest nieznana). Niemniej jego wyniki, podtrzymujące wniosek o co najmniej 48-godzinym okresie karencji, należy uwzględnić przy ustalaniu ostatecznego wymiaru tego okresu.

Drugie badanie pozostałości zawarte w dokumentacji MRL przeprowadzono w 1979 r. z użyciem produktu Lutalyse 5 mg/ml. 6 krowom podano pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe dinoprostu w dawce 25 mg. Zwierzęta ubito 24, 48 i 72 godziny po wstrzyknięciu, a miejsca wstrzyknięcia oraz tkankę mięśniową spoza miejsc wstrzyknięcia analizowano za pomocą RIA. Po 24 godzinach od podania produktu Lutalyse 5 mg/ml poziom pozostałości w miejscu wstrzyknięcia nie przekraczał maksymalnego dopuszczalnego stężenia 167 µg/kg.

To stare badanie pozostałości ma dla CVMP jedynie wartość informacyjną, ponieważ charakteryzuje się pewnymi niedociągnięciami, jak np. liczba zwierząt, pobieranie próbek z miejsca wstrzyknięcia oraz stabilność pozostałości.

Ustalenie okresu karencji

Wszystkie badania łącznie wykazały, że pozostałości w miejscu wstrzyknięcia przekraczają maksymalny dopuszczalny poziom 167 µg/kg w punktach czasowych do 24 godzin od podania leku. Niektóre badania podkreślają znaczącą zmienność międzyosobniczą (1982 r., kwiecień 2009 r.) pod względem wchłaniania, dystrybucji i zanikania substancji czynnej w ciągu 48 godzin od wstrzyknięcia. Po 24 godzinach pozostałości nie przekraczały maksymalnego dopuszczalnego poziomu 167 µg/kg we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego z 1978 r., w którym po 24 godzinach od wstrzyknięcia w jednej próbce stwierdzono stężenie 198,1 µg/kg, a więc wyższe niż maksymalny dopuszczalny poziom. W przypadku próbek analizowanych po 48 godzinach od podania zawartość pozostałości w miejscu wstrzyknięcia zawsze znajdowała się poniżej wspomnianego limitu.

Na podstawie badania kluczowego (przeprowadzonego w 2007 r. i opublikowanego w styczniu 2009 r.) oraz innych badań przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny Zoetis, a także tych ujętych w dokumentacji MRL można ustalić okres karencji wynoszący 48 godzin. Propozycja ta uwzględnia następujące fakty:

- W przeprowadzonym przez Zoetis zgodnie z GLP badaniu ze stycznia 2009 r. od 24 godzin po wstrzyknięciu nie stwierdzano pozostałości przekraczających limit 167 µg/kg ustalony na podstawie ADI.
- Z uwagi na znaczącą zmienność międzyosobniczą (badania z 1982 r. i kwietnia 2009 r.) należy przyjąć 30-procentowy margines bezpieczeństwa.

- W jednym badaniu ujętym w dokumentacji MRL (1978 r.) u jednego zwierzęcia po 24 godzinach od podania stwierdzono pozostałości w miejscu wstrzyknięcia przekraczające limit 167 µg/kg ustalony na podstawie ADI (wynik 198,1 µg/kg). Zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych³ posłużenie się alternatywną metodą doprowadziłoby do ustalenia okresu karencji wynoszącego 48 godzin plus margines bezpieczeństwa, a zatem 3 dni. CVMP uznał jednak, że nie jest konieczne dodanie takiego marginesu bezpieczeństwa do 48-godzinnego okresu karencji, ponieważ po 24 godzinach tylko jeden wynik przekroczył w niewielkim stopniu limit 167 µg/kg, a okres półtrwania wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia wynosi około 2 godzin.

Co więcej, analiza wyników tego badania zarówno metodą statystyczną zawartą w wytycznych CVMP dotyczących wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych³, z pewnymi ograniczeniami, jak i techniką statystyczną wykorzystującą metodę stężenia bezpiecznego w momencie dojenia (SCPM) i górny dopuszczalny limit (UTL) 95/95 potwierdza zasadność 48-godzinnego okresu karencji.

- Dostępne badania wykazały, że zawartość pozostałości w miejscu wstrzyknięcia po 48 godzinach jest znacząco niższa niż 167 µg/kg, natomiast po 10 i 12 godzinach wykazuje wysoką zmienność i przekracza maksymalny dopuszczalny poziom 167 µg/kg. UTL 95/95 (podejście statystyczne podobne do metody SCPM dla mleka) zastosowany wobec wszystkich badań zasadniczo przewyższa limit 167 µg/kg po 10 godzinach (przy 25 oddzielnych wartościach pozostałości po 10 godzinach). W przypadku kolejnych punktów czasowych obliczenie UTL 95/95 nie ma wystarczającej mocy, ponieważ dostępnych jest zbyt mało wyników pomiaru pozostałości dla każdego punktu czasowego.

Chociaż soli trometaminowej dinoprostu nie obowiązuje liczbowy MRL, CVMP uznał wyznaczenie okresu karencji za konieczne na podstawie udostępnionych danych z badań pozostałości oraz zgodnie z wytycznymi CVMP dotyczącymi pozostałości w miejscu wstrzyknięcia (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ i wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych³.

CVMP przyznał, że spożycie mięsa z miejsca wstrzyknięcia należy uznać za rzadkość, ponieważ produkty Dinolytic/Lutalyse podaje się zwierzętom, które są przeznaczone do rozrodu i zwykle nie trafiają do uboju. Chociaż ubój z konieczności w ciągu 3 godzin po podaniu i jednoczesnym wypadku jest mało prawdopodobny, prawdopodobieństwo uboju po 12–24 godzinach, zgodnie z pkt 2.3.7.1 VICH GL48², jest wyższe, jeśli wypadek nastąpi w trakcie podawania leku lub bezpośrednio po podaniu (najgorszy przypadek). Należy zauważyć, że w wielu państwach członkowskich bydlęta mogą zostać uśmiercone w gospodarstwie przez lekarza weterynarii w ramach uboju z konieczności. Ponadto weterynaryjne produkty lecznicze, o których mowa, stosuje się u wielu zwierząt, co zwiększa prawdopodobieństwo spożycia mięsa z miejsca wstrzyknięcia PGF_{2α} zawierającego pozostałości tej substancji.

Wartość ADI została ustalona pod kątem skurczów macicy, które mogą być bardzo bolesne i stanowić potencjalne poważne ryzyko (poronienia i przedwczesnego porodu) przez cały okres ciąży, jeśli już istnieje niebezpieczeństwo przedwczesnego porodu.

Biorąc pod uwagę wysoką zmienność wchłaniania substancji czynnej obserwowaną w różnych badaniach zanikania pozostałości w pierwszych godzinach po wstrzyknięciu, dużą liczbę zwierząt leczonych każdego roku, a także konieczność zapobiegnięcia narażeniu konsumenta na pozostałości przekraczające bezpieczne stężenie, należy wyznaczyć odpowiedni okres karencji, aby wyeliminować wszelkie ryzyko dla konsumenta po ewentualnym spożyciu tkanek z miejsca wstrzyknięcia.

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

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych na temat zanikania pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego Dinolytic 12,5 mg i 5 mg roztwór do wstrzykiwań oraz nazw produktów związanych i produktów generycznych opracowanych na ich podstawie, a także o zalecenie odpowiednich okresów karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła.

Ocena korzyści

Choć w ramach tej procedury wyjaśniającej nie oceniano skuteczności rozpatrywanych produktów u bydła, weterynaryjne produkty lecznicze, o których mowa, uważa się za skuteczne w leczeniu bydła z uwagi na ich właściwości luteolityczne, pod warunkiem obecności aktywnego ciała żółtego. Zalecana dawka dinoprostu dla bydła we wszystkich wskazaniach wynosi 25 mg na osobnika.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury wyjaśniającej nie oceniano jakości, bezpieczeństwa stosowania u zwierząt docelowych, bezpieczeństwa użytkownika ani ryzyka środowiskowego w odniesieniu do rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Rozpoznano ryzyko w postaci długości zatwierdzonych okresów karencji dla bydła (mięso i podroby). W przypadku niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych obowiązujący do tej pory okres karencji może nie wystarczać do tego, aby poziom pozostałości dinoprostu spadł poniżej przyjętego ADI w tkankach jadalnych, co stanowi zagrożenie dla konsumentów w razie spożycia tkanek z miejsca wstrzyknięcia pochodzących od bydła leczonego tymi produktami.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Sól trometaminowa dinoprostu została już oceniona przez CVMP¹ i choć nie stwierdzono potrzeby wyznaczenia MRL, ustalono ADI o wartości 0,83 µg/kg mc. (co odpowiada 50 µg dla osoby o masie 60 kg).

Aby zapewnić bezpieczeństwo konsumentów żywności i produktów spożywczych pochodzących od zwierząt leczonych tymi produktami, a także aby pozostałości soli trometaminowej dinoprostu mogły osiągnąć poziom poniżej ADI, między podaniem leku a ubojem musi minąć odpowiednio dużo czasu.

Na podstawie wyników badań zanikania pozostałości w tkankach bydlęcych w przypadku wszystkich produktów wyznaczono dwudniowy okres karencji dla mięsa i podrobów wołowych. Powyższy okres karencji uznano za wystarczający z punktu widzenia bezpieczeństwa konsumentów.

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Po rozpatrzeniu uzasadnienia procedury wyjaśniającej oraz dostępnych danych CVMP uznał, że okres karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła powinien zostać zmieniony zgodnie z zaleceniem w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań oraz nazw produktów związanych, a także produktów generycznych opracowanych na ich podstawie pozostaje dodatni pod warunkiem dokonania zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- Na podstawie dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości CVMP uznał, że okresy karencji dla mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła powinny zostać zmienione w celu zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów objętych procedurą pozostaje dodatni pod warunkiem dokonania zmian w drukach informacyjnych.

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktu Dinolytic 12,5 mg/ml i 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań oraz nazw produktów związanych, a także produktów generycznych opracowanych na ich podstawie, wymienionych w Aneksie I, których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Charakterystyka produktu leczniczego

4.11 Okres(y) karencji

Bydło:

Mięso i podroby: 2 dni.

Oznakowanie opakowań

8. OKRES(Y) KARENCJI

Bydło:

Mięso i podroby: 2 dni.

Ulotka informacyjna

10. OKRES(Y) KARENCJI

Bydło:

Mięso i podroby: 2 dni.