

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de comercializare din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Belgia	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Belgia	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Belgia	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 265, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Cipru	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Croația	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Croația	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Croația	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Danemarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Danemarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Estonia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Finlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Finlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Finlanda	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Finlanda	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Franța	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Franța	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Franța	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Franța	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Germania	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Germania	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Grecia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Grecia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Grecia	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Islanda	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluție iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Letonia	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Letonia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Lituania	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Lituania	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Lituania	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Lituania	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Norvegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Norvegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Polonia	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Polonia	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Portugalia	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Regatul Unit	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Regatul Unit	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Regatul Unit	Ceva Animal Health Ltd, Unit 3, Anglo Office Park, White Lion Road, Amersham, Buckinghamshire, HP7 9FB, United Kingdom	Enzaprost 5 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pig	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Regatul Unit	Zoetis UK Limited, 5th Floor, 6 St. Andrew Street, London, EC4A 3AE, United Kingdom	Lutalyse 5 mg/ml Solution for Injection	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Republica Cehă	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Republica Cehă	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Republica Cehă	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Republica Slovacă	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Republica Slovacă	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Republica Slovacă	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
România	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
România	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
România	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Suedia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Suedia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Suedia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Suedia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Țările de Jos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic hoge concentrație 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Țările de Jos	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Țările de Jos	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Țările de Jos	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Ungaria	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Ungaria	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară
Ungaria	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	soluție injectabilă	bovine	administrare intramusculară

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Dinolytic 12,5 mg/ml și 5 mg/ml soluții injectabile și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia (vezi Anexa I)

1. Introducere

Medicamentul de uz veterinar Dinolytic și denumirile asociate, precum și produsele generice ale acestuia sunt soluții injectabile care conțin dinoprost 12,5 mg și 5 mg (ca dinoprost trometamină) per ml. Dinoprost trometamina este un analog sintetic al prostaglandinei $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), utilizată la bovine pentru efectele sale luteolitice și/sau oxitocice. Substanța este eficientă numai în cazul unui corp galben activ.

Pentru bovine, doza recomandată pentru toate indicațiile este de 25 mg dinoprost per animal (echivalent cu 2 ml din produsele de 12,5 mg/ml și, respectiv, cu 5 ml din produsele de 5 mg/ml).

A fost depusă o cerere în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, adică o cerere de autorizare de comercializare a unui medicament generic prin procedura descentralizată, pentru medicamentul de uz veterinar Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, statul membru de referință fiind Țările de Jos (NL/V/0256/001/DC). Produsul de referință este „Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen”, comercializat de Zoetis și autorizat prin procedura națională în diverse state membre din 2015, ca extindere a autorizației de comercializare în baza dosarelor originale complete ale produselor Dinolytic înregistrate cu o concentrație de 5 mg/ml din 1986.

În cursul procedurii de autorizare descentralizate menționate mai sus, deși a fost acceptată bioechivalența dintre Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine și produsul de referință, Franța și alte state membre nu au fost de acord cu perioada de așteptare de zero zile pentru bovine (carne și organe). Substanța activă dinoprost trometamină are un statut „fără limită maximă de reziduuri (LMR)”, însă CVMP a stabilit anterior o doză zilnică admisă (DZA) de 0,83 μ g dinoprost per kg greutate corporală (kg corp) (echivalent cu 50 μ g pentru o persoană de 60 kg)¹. Considerând consumul de 0,3 kg mușchi (locul injectării), aceasta corespunde cu un nivel maxim admis de 167 μ g/kg mușchi. Nivelurile reziduale peste nivelul maxim admis au fost observate în cadrul unui studiu privind depleția reziduurilor la 24 de ore de la tratament. Franța a considerat că informațiile generale disponibile au arătat că o perioadă de așteptare de zero zile ar putea fi insuficientă pentru a asigura siguranța consumatorului.

În plus, s-a observat că pentru medicamentele de uz veterinar cu aceeași concentrație (12,5 mg/ml și 5 mg/ml) având deținătorul autorizației de comercializare (DAC) Zoetis, statele membre din întreaga UE au stabilit perioade de așteptare diferite pentru carnea și organele provenite de la bovine, și anume între zero și trei zile.

Franța a considerat că revizuirea adecvării perioadelor de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovine este în interesul protejării siguranței consumatorului din Uniune și a sesizat Comitetul pentru medicamente de uz veterinar (CVMP).

Prin urmare, la 3 septembrie 2019, Franța a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentul de uz veterinar Dinolytic și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia, care conțin dinoprost 12,5 mg și 5 mg per ml, disponibile ca soluții injectabile pentru administrare intramusculară la bovine. S-a solicitat ca CVMP să reevalueze

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

toate datele disponibile privind depleția reziduurilor și să recomande perioade de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate.

2. Discutarea datelor disponibile

Date furnizate de deținătorii autorizației de comercializare

A fost furnizată compoziția produselor utilizate în diferite studii efectuate de Zoetis, precum și compoziția produselor înregistrate de Ceva Santé Animale. Formulările fiind foarte similare, CVMP a considerat că se poate aplica o perioadă de așteptare comună pentru toate medicamentele de uz veterinar care fac obiectul acestei proceduri de sesizare.

CVMP a avut la dispoziție șapte studii privind reziduurile, efectuate la bovine. Două studii au fost efectuate cu o soluție de dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$) marcat radioactiv. Cinci studii au fost efectuate cu Lutalyse 5 mg/ml, care este același produs ca Dinolytic 5 mg/ml, dintre care două au fost efectuate în conformitate cu bunele practici de laborator (BPL).

Cinci studii au fost efectuate înainte de 1982, iar două studii conforme cu BPL au fost efectuate în 2007 și 2009 (ambele fiind raportate în 2009).

Dinoprost trometamină a fost administrat pe cale intramusculară în doza de 25 mg per animal (doza recomandată), cu excepția celor 2 studii efectuate cu dinoprost trometamină marcată radioactiv, care au fost considerate a fi doar cu caracter informativ.

Reziduurile de dinoprost trometamină au fost măsurate fie prin radioactivitate (2 studii, 1976 și 1977), fie prin teste radioimunologice (RIA) (3 studii, 1978, 1979 și 1982), fie prin test imunologic cu anticorpi marcați enzimatic (ELISA) (1 studiu, efectuat în 2007 și raportat în ianuarie 2009), fie prin cromatografie în fază lichidă cuplată cu spectrometrie de masă (LC-MS) (1 studiu, aprilie 2009).

De asemenea, au fost furnizate un studiu de bioechivalență *in vivo* conform cu BPL, efectuat cu Lutalyse 5 mg/ml și Lutalyse 12,5 mg/ml, și un studiu de toleranță conform cu BPL, efectuat cu Lutalyse 12,5 mg/ml. În ambele studii, o doză de 25 mg de dinoprost a fost administrată pe cale intramusculară.

Statut LMR

Deoarece substanța activă dinoprost trometamină are un statut „fără LMR”, valoarea DZA este utilizată ca valoare de referință. CVMP a stabilit o valoare a DZA de 0,83 μg per kg corp (corespunzătoare cu 50 μg pentru o persoană de 60 kg)¹.

Conform raportului de sinteză al CVMP privind LMR¹, dinoprost trometamină are un timp de înjumătățire extrem de scurt, de doar câteva minute, fiind eliminat aproape complet după unul sau două pasaje hepatice și/sau pulmonare, și nu a fost detectată nicio acumulare a dinoprost sau a reziduurilor acestuia în sânge în urma injectării zilnice repetate la bovine. Prin urmare, în evaluarea perioadei de așteptare este luat în considerare numai țesutul de la locul injectării.

Pentru stabilirea perioadelor de așteptare, a fost stabilită o limită de 167 $\mu\text{g/kg}$ la locul injectării, pe baza DZA de 50 μg per persoană și zi și un consum de 300 g de țesut de la locul injectării (50 $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g/kg}$).

Date privind depleția reziduurilor în carnea și organele provenite de la bovine

Deținătorul autorizației de comercializare Zoetis a furnizat două studii privind reziduurile, neconforme cu BPL, care au fost efectuate cu o soluție de $^3\text{H-PGF}_{2\alpha}$ în 1976 și, respectiv, 1977. În ambele studii, produsul a fost administrat de două ori pe cale intramusculară la o vacă, în doze cu puțin sub doza recomandată (25 mg per animal), la un interval de 11 zile.

CVMP a considerat aceste două studii vechi privind reziduurile ca fiind doar cu caracter informativ, deoarece nu au fost efectuate în conformitate cu standardele actuale și au fost raportate necorespunzător.

De asemenea, Zoetis a furnizat și un studiu privind depleția reziduurilor, efectuat în 1982 cu produsul „Pronalgon F soluție injectabilă pentru animale”, care corespunde cu Lutalyse 5 mg/ml, conform deținătorului autorizației de comercializare.

Douăsprezece animale au fost tratate cu o singură injecție intramusculară în doza de 25 mg de PGF_{2α} și au fost sacrificate la 12, 24, 48 și 72 de ore de la tratament. Mușchii, ficatul, rinichii, grăsimea, intestinul subțire, inima și locul injectării au fost analizate utilizând o metodă RIA. Dintre țesuturile comestibile, reziduurile de PGF_{2α} au prezentat cel mai ridicat nivel la locul injectării la 12 ore de la tratament și peste nivelul maxim admis de 167 μg/kg. După 24 de ore, la toate animalele individuale, reziduurile de PGF_{2α} la locul injectării au fost sub această limită de 167 μg/kg.

CVMP a considerat că nu se poate stabili o perioadă de așteptare fiabilă pe baza acestui studiu privind depleția reziduurilor. Studiul prezintă unele dezavantaje (statutul de conformitate cu BPL nu este specificat, numărul de animale per reper temporal de sacrificare și procedurile de prelevare pentru locurile de injectare nu respectă recomandările VICH GL48², durata depozitării înainte de analiză și stabilitatea PGF_{2α} în probele de țesut congelat nu sunt cunoscute). Cu toate acestea, studiul susține stabilirea perioadei de așteptare, deoarece ilustrează depleția în general rapidă a reziduurilor și, de asemenea, variabilitatea inter-individuală a cineticii depleției la bovine.

Zoetis a furnizat două studii privind depleția reziduurilor, efectuate în conformitate cu BPL.

Unul dintre studii a fost efectuat în 2009 cu un dispozitiv intravaginal cu eliberare controlată a medicamentului (CIDR) (1,94 g progesteron/dispozitiv) și Lutalyse 5 mg/ml. Produsul a fost administrat printr-o singură injecție intramusculară la 25 de vaci în doza de 25 mg de PGF_{2α}. Dintre aceste 25 de animale, 13 animale au fost tratate cu un dispozitiv CIDR timp de 7 zile înaintea administrării dinoprost.

Animalele au fost sacrificate la aproximativ 10 ore de la scoaterea dispozitivului CIDR și administrarea dinoprost. Locurile injectării au fost analizate utilizând o metodă LC-MS.

La aproximativ 10 ore de la injecția cu PGF_{2α}, reziduurile la locul injectării au prezentat o variabilitate ridicată, în intervalul 2,29–497 μg/kg (CIDR + grupul Lutalyse) și 2,04–2 620 μg/kg (grupul Lutalyse). În concluzie, la 10 ore de la administrare, reziduurile de PGF_{2α} la locul injectării au depășit nivelul maxim admis de 167 μg/kg la 6 din 25 de animale.

CVMP a considerat acest studiu privind reziduurile ca strict informativ, deoarece prezintă unele dezavantaje. Prelevarea de la locul injectării nu respectă recomandările VICH GL48². Deși greutatea probelor din aria centrală a locului injectării respectă recomandările, nu a fost recoltat țesut din proximitate în marja de greutate ± 300 g. Prin urmare, nu se poate garanta că probele recoltate reprezintă probe de țesut din aria în care apar concentrațiile maxime ale reziduurilor. Durata depozitării înainte de analiză și stabilitatea PGF_{2α} în probele de țesut congelat nu sunt cunoscute. În plus, la singurul reper temporal al sacrificării (10 ore), unele reziduuri au un nivel mai ridicat decât nivelul maxim admis de 167 μg/kg și, prin urmare, din acest studiu nu poate fi derivată o perioadă de așteptare fiabilă. Cu toate acestea, studiul ilustrează variabilitatea inter-individuală semnificativă în ceea ce privește depleția reziduurilor la locul injectării.

Un alt studiu privind depleția reziduurilor, conform cu BPL, a fost efectuat cu Lutalyse 5 mg/ml în 2007 și a fost raportat în ianuarie 2009. Douăsprezece vaci împărțite în 3 grupuri a câte 4 au fost tratate cu

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](#)

două injecții intramusculare la o doză de 25 mg de PGF_{2α}, administrate la distanță de 12 ore. Animalelor li s-a administrat dublul dozei recomandate, ceea ce nu ar trebui să afecteze rezultatele depleției la locul injectării, care constituie obiectivul acestui studiu. Animalele din grupurile T01, T02 și T03 au fost sacrificate la 24 de ore, 48 de ore și, respectiv, 72 de ore după prima injecție, iar pentru studiu au fost efectuate prelevări din ambele locuri de injectare. Ca atare, s-au obținut date la 12 și 24 de ore după tratament pentru T01, la 36 și 48 de ore după tratament pentru T02 și la 60 și 72 de ore după tratament pentru T03. S-a utilizat o metodă ELISA validată pentru a determina concentrația PGF_{2α} la locul injectării și în țesutul imediat adiacent. Greutatea probelor de la locul injectării respectă recomandările din VICH GL48². Nu toate ciclurile de testare individuale au respectat criteriile de validare complete specificate în protocol în ceea ce privește acuratețea și precizia. Cu toate acestea, s-au obținut suficiente date din ciclurile de testare acceptate pentru a defini profilul de depleție al PGF_{2α} la locul injectării.

Pe baza rezultatelor validate, reziduurile de PGF_{2α} au fost mai mari decât nivelul maxim admis de 167 μg/kg după 12 ore la 2 din 4 locuri de injectare (245 și 647 μg/kg). După 24 de ore, reziduurile PGF_{2α} (8,01, 9,36, 12,6 și 17,5 μg/kg) au fost sub această limită la toate cele patru animale. După 36 și 48 de ore, o singură valoare a reziduurilor de PGF_{2α} din 4 probe a fost validată pentru fiecare grup, iar aceasta a fost sub 167 μg/kg. Celelalte rezultate nevalidate au fost, de asemenea, sub 167 μg/kg. După 60 de ore, cele 4 rezultate nevalidate (max.: 13,9 μg/kg) au fost sub 167 μg/kg. În concluzie, 24 de ore de la administrare reprezintă primul reper temporal la care reziduurile de PGF_{2α} la locul injectării au fost sub nivelul maxim admis de 167 μg/kg.

CVMP a considerat acest studiu ca fiind esențial pentru stabilirea perioadei de așteptare. Cu toate acestea, unele dezavantaje (stabilitatea substanței active în probele congelate, lipsa analizei majorității probelor de la animale la reperele temporale ulterioare, după probele efectuate la 24 de ore) impun necesitatea de a lua în considerare și celelalte studii disponibile, care indică o variabilitate inter-individuală ridicată și posibilitatea ca unele probe individuale să conțină reziduuri peste pragul de 167 μg/kg.

Metoda statistică nu poate fi utilizată, deoarece la reperele temporale de 36 și 48 de ore nu au existat suficiente concentrații validate ale reziduurilor. Comitetul a considerat că din acest studiu privind reziduurile, efectuat în conformitate cu BPL, poate fi derivată o perioadă de așteptare de 48 de ore, și anume 24 de ore plus o marjă de siguranță de 30 % (pe baza metodei analitice semi-cantitative, în lipsa rezultatelor validate la ultimele repere temporale și cu variabilitatea ridicată între animale la reperul temporal de 12 ore), conform Ghidului CVMP privind determinarea perioadelor de așteptare pentru țesuturi comestibile (*CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues*, EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

De asemenea, CVMP a luat în considerare încă două studii care nu au fost incluse în evaluarea LMR.

Un studiu a fost efectuat în 1978 cu produsul Lutalyse 5 mg/ml cu douăsprezece animale tratate (4 animale/grup tratat) și un grup de control format din 6 animale. Douăsprezece vaci au fost tratate cu o singură injecție intramusculară în doza de 25 mg de dinoprost.

Animalele au fost sacrificate la 24, 48 și 72 de ore după tratament, iar locurile de injectare (100 g) au fost analizate utilizând o metodă RIA. La 24 de ore de la injecția cu PGF_{2α}, reziduurile de la locul injectării au fost în intervalul 6,1–198,1 μg/kg (grupul cu Lutalyse) și, respectiv, 1,2–2,9 μg/kg (grupul de control), ilustrând variabilitatea inter-individuală semnificativă. Reziduurile de la locul injectării au revenit la nivelul inițial într-un interval de până la 48 de ore de la injecție.

La un singur animal, nivelul de reziduuri la locul injectării la 24 de ore de la administrare a fost de 198,1 μg/kg și, prin urmare, consumul de la locul injectării în cazul animalului respectiv ar depăși

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

nivelul maxim admis de 167 µg/kg. La 48 de ore de la administrare, reziduurile la toate cele 4 animale au fost sub 167 µg/kg. Conform Ghidului CVMP privind determinarea perioadelor de aşteptare pentru ţesuturi comestibile³, metoda statistică ar conduce la o perioadă de aşteptare de 38,25 de ore, rotunjită la 48 de ore. Cu toate acestea, nu este îndeplinită omogenitatea varianţei, ceea ce este de aşteptat pentru reziduurile de la locul injectării la un reper temporal atât de apropiat de administrare.

CVMP a considerat că acest studiu privind reziduurile este util, dar nu esenţial, deoarece prezintă unele dezavantaje (reziduurile de PGF_{2α} au fost măsurate numai la locul injectării, prelevarea de la locul injectării nu este în conformitate cu recomandările VICH GL48², iar stabilitatea PGF_{2α} în probele de ţesut congelate înainte de analiză nu este cunoscută). Cu toate acestea, rezultatele din acest studiu care susţine o perioadă de aşteptare de cel puţin 48 de ore trebuie luate în considerare pentru stabilirea perioadei de aşteptare.

Al doilea studiu privind reziduurile extras din documentaţia privind LMR a fost efectuat în 1979 cu Lutalyse 5 mg/ml. Şase vaci au fost tratate cu o singură injecţie intramusculară în doza de 25 mg de dinoprost. Animalele au fost sacrificate la 24, 48 şi 72 de ore după tratament, iar locurile de injectare, precum şi muşchiul prelevat din altă parte decât locul injectării, au fost analizate utilizând o metodă RIA. La 24 de ore de la administrarea Lutalyse 5 mg/ml, reziduurile de la locul injectării au fost sub nivelul maxim admis de 167 µg/kg.

CVMP consideră că acest studiu vechi privind reziduurile este strict informativ, deoarece prezintă unele dezavantaje, precum numărul de animale, prelevarea de la locul injectării şi stabilitatea reziduurilor.

Stabilirea unei perioade de aşteptare

În concluzie, studiile arată că reziduurile la locul injectării sunt peste nivelul maxim admis de 167 µg/kg la repere temporale înainte de 24 de ore de la tratament. Unele studii evidenţiază o variabilitate inter-individuală semnificativă (1982, aprilie 2009) în ceea ce priveşte absorbţia, distribuţia şi depleţia substanţei active pe o perioadă de până la 48 de ore de la injecţie. La 24 de ore, reziduurile au fost sub nivelul maxim admis de 167 µg/kg în toate studiile, cu excepţia unui studiu efectuat în 1978, în care o probă a exhibat o concentraţie de 198,1 µg/kg, fiind astfel mai mare decât limita maximă admisă la 24 de ore de la injectare. Dintre probele analizate la 48 de ore de la tratament, reziduurile la locul injectării au fost întotdeauna sub această limită.

Pe baza studiului pivot (efectuat în 2007 şi raportat în ianuarie 2009) şi a altor studii furnizate de deţinătorul autorizaţiei de comercializare Zoetis, precum şi a celor extrase din documentaţia privind LMR, ar putea fi stabilită o perioadă de aşteptare de 48 de ore. Această propunere ia în considerare următoarele fapte:

- în studiul efectuat de Zoetis, în conformitate cu BPL, în ianuarie 2009, nu au fost observate reziduuri peste limita de 167 µg/kg derivată din DZA începând de la 24 de ore de la injecţie;
- o marjă de siguranţă de 30 % este necesară din cauza variabilităţii inter-individuale semnificative (studiile din 1982 şi aprilie 2009);
- într-un studiu din documentaţia LMR (1978), un singur animal a fost identificat ca având reziduuri la locul injectării peste limita de 167 µg/kg derivată din DZA (cu 198,1 µg/kg) la 24 de ore de la administrare. Conform Ghidului CVMP privind determinarea perioadelor de aşteptare pentru ţesuturi comestibile³, metoda alternativă ar conduce la o perioadă de aşteptare de 48 de ore plus o marjă de siguranţă, determinând o perioadă de aşteptare de 3 zile. Cu toate acestea, CVMP a considerat că nu este necesară adăugarea unei astfel de marje de siguranţă la perioada de aşteptare de 48 de ore, deoarece, la 24 de ore, o singură valoare a fost imediat peste limita de 167 µg/kg, iar timpul de înjumătăţire prin absorbţie la locul injectării este de aproximativ 2 ore.

În plus, atât metoda statistică din Ghidul CVMP pentru determinarea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile³, cu unele limite, cât și o abordare statistică inspirată din „metoda concentrației sigure per mulgere (SCPM)”, precum și limita superioară de toleranță (LST) de 95/95, susțin o perioadă de așteptare de 48 de ore atunci când se aplică rezultatelor din acest studiu;

- studiile disponibile arată că reziduurile de la locul injectării la 48 de ore sunt cu mult sub limita de 167 µg/kg, pe când la 10 și la 12 ore reziduurile au o variabilitate ridicată și depășesc nivelul maxim admis de 167 µg/kg. LST de 95/95 (abordare statistică similară cu cea pentru metoda SCPM în lapte) aplicată la toate studiile este cu mult peste limita de 167 µg/kg la 10 ore (cu 25 de valori individuale ale reziduurilor la 10 ore). Pentru reperele temporale ulterioare, calcularea LST de 95/95 nu are putere statistică, deoarece nu există suficiente valori ale reziduurilor disponibile pentru fiecare reper temporal.

Deși dinoprost trometamină nu are o LMR numerică, CVMP a considerat că o perioadă de așteptare este necesară, pe baza datelor furnizate din studiile privind reziduurile și în conformitate cu Ghidul CVMP privind reziduurile de la locul injectării (*CVMP guideline on injection site residues*, EMEA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ și Ghidul CVMP privind determinarea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile³.

CVMP a acceptat faptul că consumul de țesut de la locul injectării ar fi un eveniment rar, deoarece animalele tratate cu Dinolytic/Lutalyse sunt destinate reproducerii și nu sunt trimise în mod normal pentru sacrificare. În timp ce sacrificarea de urgență într-un interval de 3 ore de la administrare și un accident concomitent nu sunt considerate evenimente realiste, posibilitatea unei sacrificări într-un interval de 12 până la 24 de ore, conform VICH GL48² pct. 2.3.7.1, este realistă în cazul unui accident în timpul/imediat după administrare (cel mai rău caz). Trebuie reținut că, în câteva state membre, bovinele pot fi sacrificate de un chirurg veterinar la fermă, în cazul sacrificării de urgență. În plus, aceste medicamente de uz veterinar sunt utilizate la un număr mare de animale, ceea ce crește posibilitatea ca locurile de injectare ce conțin reziduuri de PGF_{2α} să fie consumate.

DZA se bazează pe contracții uterine, care pot fi foarte dureroase și reprezintă un risc potențial grav (avorturi și naștere prematură) pe toată durata gestației, în acele cazuri în care gestația prezintă deja pericolul unei parturii premature.

Luând în considerare variabilitatea ridicată a absorbției substanței active observată în diverse studii privind depleția reziduurilor în primele ore de la injectare, numărul mare de animale tratate anual și, deoarece trebuie prevenit orice risc de expunere al consumatorului la niveluri ale reziduurilor peste concentrația sigură, există necesitatea unei perioade de așteptare adecvate, în scopul prevenirii riscurilor posibile pentru consumatori după ingerarea țesutului de la locul injectării.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

S-a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor referitoare la medicamentul de uz veterinar Dinolytic 12,5 mg și 5 mg soluții injectabile și denumirile asociate, precum și la produsele generice ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare adecvate pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate.

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

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea la bovine a medicamentelor vizate nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele de uz veterinar evaluate sunt considerate eficace la bovine, datorită efectelor luteolitice, cu condiția ca un corp galben activ să fie prezent. Doza recomandată pentru toate indicațiile la bovine este de 25 mg dinoprost per animal.

Evaluarea riscului

Calitatea, siguranța animalului țință, siguranța utilizatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare.

A fost identificat un risc privind lungimea perioadelor de așteptare autorizate pentru bovine (carne și organe). Pentru unele medicamente de uz veterinar, este posibil ca perioada de așteptare actuală să nu fie suficientă pentru a permite reziduurilor de dinoprost să scadă sub DZA stabilită în țesuturile comestibile, reprezentând astfel un risc pentru consumatori după ingerarea țesutului de la locul injectării provenit de la bovinele tratate cu aceste produse.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Dinoprost trometamină a fost evaluat anterior de CVMP¹ și, deși s-a considerat că nu este necesară LMR, a fost stabilită o valoare a DZA de 0,83 μg/kg corp (corespunzătoare cu 50 μg pentru o persoană de 60 kg).

Pentru a garanta siguranța consumatorilor de alimente și produse alimentare derivate de la animalele tratate cu aceste medicamente și pentru ca reziduurile derivate din dinoprost trometamină să scadă sub valoarea DZA, trebuie să treacă suficient timp între tratament și sacrificare.

Pe baza studiilor privind depleția reziduurilor din țesuturile bovinelor, a putut fi determinată o perioadă de așteptare de 2 zile pentru toate produsele. Această perioadă de așteptare este considerată adecvată pentru a garanta siguranța consumatorului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate trebuie modificate conform recomandărilor, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentul de uz veterinar Dinolytic 12,5 mg/ml și 5 mg/ml soluții injectabile și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia continuă să fie pozitiv, sub rezerva introducerii modificărilor recomandate în textul informațiilor referitoare la medicament.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- pe baza datelor disponibile, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru carnea și organele provenite de la bovinele tratate trebuie modificate, pentru a se garanta siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de comercializare pentru Dinolytic 12,5 mg/ml și 5 mg/ml soluții injectabile și denumirile asociate, precum și pentru produsele generice ale acestuia,

conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

**Modificări ale punctelor relevante din rezumatul
caracteristicilor produsului, etichetare și prospect**

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 2 zile.

Etichetare

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 2 zile.

Prospect

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 2 zile.