

## **Príloha I**

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,  
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia  
o registrácii v členských štátoch**

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                | <b>Názov</b>                                                           | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Belgicko                       | Ceva Santé<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France              | Enzaprost Bovis                                                        | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Belgicko                       | Zoetis Belgium s.a.<br>Rue Laid Burniat, 1<br>B-1348 Louvain-La-Neuve<br>Belgium            | Dinolytic, 5 mg-ml                                                     | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Belgicko                       | Ceva Santé Animale N.V.<br>Metrologielaan 6<br>1130 Brussel<br>Belgium                      | Enzaprost                                                              | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Bulharsko                      | Ceva Animal Health Bulgaria Ltd<br>str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1<br>1113 Sofia<br>Bulgaria | Enzaprost bovis 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle     | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Bulharsko                      | Ceva Animal Health Bulgaria Ltd<br>str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1<br>1113 Sofia<br>Bulgaria | ENZAPROST T 5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle and<br>pig | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Cyprus                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne<br>Gironde, 33500<br>France   | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle     | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Česká republika                | Ceva Santé Animale,<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne Cedex<br>France        | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ injekční roztok<br>pro skot                | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                    | <b>Názov</b>                           | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Česká republika                | Zoetis Česká republika s. r. o.<br>Náměstí 14. října 642/17<br>150 00 Praha 5<br>Czech Republic | Dinolytic 5 mg/ml<br>injekční roztok   | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Česká republika                | Ceva Animal Health Slovakia<br>s.r.o.,<br>Račianska 153<br>Bratislava, 831 53<br>Slovakia       | ENZAPROST T 5<br>mg/ml injekční roztok | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Dánsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France          | Enzaprost                              | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Dánsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France          | Enzaprost Bovis                        | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Estónsko                       | Zoetis Belgium S.A.<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve,<br>Belgium                 | Dinolytic 12.5 mg                      | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Estónsko                       | Zoetis Belgium S.A.<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve,<br>Belgium                 | Dinolytic                              | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Estónsko                       | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France          | Enzaprost Bovis                        | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                  | <b>Názov</b>                                                     | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Fínsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | Enzaprost                                                        | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Fínsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | Enzaprost Bovis                                                  | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Fínsko                         | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsinki<br>Finland                 | Dinolytic vet.                                                   | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Fínsko                         | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsinki<br>Finland                 | Dinolytic vet.                                                   | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Francúzsko                     | Zoetis France<br>10 Rue Raymond David<br>92240 Malakoff<br>France             | DINOLYTIC 12,5<br>MG/ML Solution<br>Injectable pour bovins       | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Francúzsko                     | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France | ENZAPROST BOVIS<br>12,5 mg/ml Solution<br>injectable pour bovins | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Francúzsko                     | Zoetis France<br>10 Rue Raymond David<br>92240 Malakoff<br>France             | DINOLYTIC                                                        | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                         | <b>Názov</b>                                                                          | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Francúzsko                     | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France        | ENZAPROST T                                                                           | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Grécko                         | Ceva Hellas LLC,<br>15, Agiou Nikolaou str.<br>Alimos, 17455<br>Greece               | Enzaprost Bovis inj.<br>Sol 12,5 mg/ml                                                | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Grécko                         | Ceva Hellas LLC,<br>15, Agiou Nikolaou str.<br>Alimos, 17455<br>Greece               | Cevaprost 5 mg/ml                                                                     | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Grécko                         | Zoetis Hellas S.A.<br>Frangokklisias 7<br>151 25, Maroussi Attica<br>Greece          | Dinolytic Inj. Sol 5<br>mg/ml                                                         | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Holandsko                      | Zoetis B.V.<br>Rivium Westlaan 74,<br>2909 LD Capelle a/d IJssel,<br>The Netherlands | Dinolytic hoge<br>conenctratie 12,5<br>mg/ml oplossing voor<br>injectie voor runderen | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Holandsko                      | Ceva Santé<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France       | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml oplossing voor<br>injectie voor runderen                | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Holandsko                      | Zoetis B.V.<br>Rivium Westlaan 74,<br>2909 LD Capelle a/d IJssel,<br>The Netherlands | Dinolytic 5 mg/ml<br>oplossing voor injectie<br>voor runderen,<br>varkens en paarden  | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                                        | <b>Názov</b>                                                                 | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Holandsko                      | Ceva Santé Animale B.V<br>Tiendweg 8c,<br>2671 SB, Naaldwijk,<br>The Netherlands                                    | Enzaprost 5 mg/ml<br>Solution for injection<br>for cattle and pig            | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Chorvátsko                     | Ceva Sante Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                       | Enzaprost Bovis, 12,5<br>mg/mL, otopina za<br>injekciju, za goveda           | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Chorvátsko                     | Ceva Sante Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                       | Enzaprost, 5 mg/mL,<br>otopina za injekciju,<br>za goveda i svinje           | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Chorvátsko                     | Zoetis B.V.,<br>Podružnica Zagreb za<br>promidžbu<br>Petra Hektorovića 2<br>10000 Zagreb<br>Croatia                 | DINOLYTIC, 5 mg/mL,<br>otopina za injekciju,<br>za goveda, konje i<br>svinje | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Írsko                          | Zoetis Belgium S.A.<br>2nd Floor, Building 10<br>Cherrywood Business Park,<br>Loughlinstown<br>Co Dublin<br>Ireland | Lutalyse                                                                     | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Írsko                          | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne,<br>France                                      | Enzaprost 5 mg/ml<br>Solution for injection<br>for cattle and pig            | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| Členský štát<br>EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o<br>registrácii                                                                                | Názov                                                                             | INN       | Sila          | Lieková forma   | Druh<br>zvierata   | Cesta podania   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Írsko                  | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne,<br>France                                      | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml Solution for<br>Injection for Cattle                | Dinoprost | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Írsko                  | Zoetis Belgium S.A.<br>2nd Floor, Building 10,<br>Cherrywood Business Park,<br>Loughlinstown, Co Dublin,<br>Ireland | Lutalyse High<br>Concentration 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle | Dinoprost | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Island                 | Ceva Santé Animale,<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                      | Enzaprost Bovis                                                                   | Dinoprost | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Litva                  | Zoetis Belgium S.A.,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgium                                     | DINOLYTIC 12,5<br>mg/ml injekcinis<br>tirpalas galvijams                          | Dinoprost | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Litva                  | Zoetis Belgium S.A.,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgium                                     | DINOLYTIC, 5 mg/ml<br>injekcinis tirpalas<br>galvijams, arkliams ir<br>kiaulëms   | Dinoprost | 5 mg/ml       | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Litva                  | Ceva Sante Animale,<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France                             | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle                | Dinoprost | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |
| Litva                  | Ceva Sante Animale Z.I.<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                  | Enzaprost 5 mg/ml<br>injekcinis tirpalas<br>galvijams ir kiaulëms                 | Dinoprost | 5 mg/ml       | injekčný roztok | hovädzí<br>dobytok | intramuskulárne |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                            | <b>Názov</b>                                        | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Lotyšsko                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgium             | Dinolytic 12,5 mg/ml<br>šķīdums injekcijām          | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Lotyšsko                       | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgium             | Dinolytic 5 mg/ml<br>šķīdums injekcijām             | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Lotyšsko                       | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde, 33500<br>France | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml šķīdums<br>injekcijām | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Lotyšsko                       | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde, 33500<br>France | Enzaprost 5 mg/ml<br>šķīdums injekcijām             | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Luxembursko                    | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde 33500<br>France  | Enzaprost Bovis                                     | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Luxembursko                    | Zoetis Belgium s.a.<br>Rue Laid Burniat, 1<br>B-1348 Louvain-La-Neuve<br>Belgium        | Dinolytic, 5 mg-ml                                  | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Luxembursko                    | Ceva Santé Animale N.V.<br>Metrologielaan 6<br>1130 Brussel<br>Belgium                  | Enzaprost                                           | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                    | <b>Názov</b>                                                                              | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Maďarsko                       | Zoetis Hungary Kft.<br>1123. Budapest<br>Alkotás u. 53.<br>Hungary              | Dinolytic injekció<br>A.U.V.                                                              | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Maďarsko                       | Ceva-Phylaxia Zrt.,<br>1107 Budapest<br>Szállás u. 5.<br>Hungary                | Enzaprost T 5 mg/ml<br>oldatos injekció<br>szarvasmarhák és<br>sertések részére<br>A.U.V. | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Maďarsko                       | Ceva-Phylaxia Zrt.,<br>1107 Budapest<br>Szállás u. 5.<br>Hungary                | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml oldatos<br>injekció<br>szarvasmarhák<br>részére A.U.V.      | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Nemecko                        | Ceva Sante Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>F-33500 Libourne<br>France | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle                        | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Nemecko                        | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstr. 1<br>D-10785 Berlin<br>Germany         | Dinolytic Forte 12,5<br>mg/ml                                                             | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Nemecko                        | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstr. 1<br>D-10785 Berlin<br>Germany         | Dinolytic                                                                                 | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                            | <b>Názov</b>                                                      | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Nemecko                        | Ceva Tiergesundheit GmbH<br>Kanzlerstr. 4<br>D-40472 Düsseldorf<br>Germany              | Enzaprost T                                                       | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Nórsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne 33500<br>France           | Enzaprost                                                         | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Nórsko                         | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne 33500<br>France           | Enzaprost Bovis                                                   | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Poľsko                         | Ceva Animal Health Polska Sp. z<br>o.o.,<br>Okrzei Street 1A<br>03-715 Warsaw<br>Poland | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml roztwór do<br>wstrzykiwań dla bydła | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Poľsko                         | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17B<br>02-676 Warsaw<br>Poland                  | Dinolytic Forte                                                   | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Poľsko                         | Ceva Animal Health Polska Sp. z<br>o.o.,<br>Okrzei Street 1A<br>03-715 Warsaw<br>Poland | ENZAPROST 5 mg/ml,<br>roztór do wstrzykiwań<br>dla bydła i świń   | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                                     | <b>Názov</b>                                                                 | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Poľsko                         | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17B<br>02-676 Warsaw<br>Poland                                           | Dinolytic                                                                    | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Portugalsko                    | Ceva Saúde Animal<br>Rua Dr. António Loureiro<br>Borges, 9/9A - 9ºA,<br>Miraflores, 1495-131 Algés –<br>Portugal | ENZAPROST T 5<br>mg/ml Solução<br>injectável para<br>bovinos e suínos        | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Portugalsko                    | Ceva Saúde Animal<br>Rua Dr. António Loureiro<br>Borges, 9/9A - 9ºA,<br>Miraflores, 1495-131 Algés –<br>Portugal | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml Solution for<br>Injection for Cattle           | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Portugalsko                    | Zoetis Portugal Lda.<br>Lagoas Park, Edifício 10<br>2740-271 Porto Salvo<br>Portugal                             | DINOLYTIC 5 mg/ml<br>Solução injectável<br>para bovinos, suínos e<br>equinos | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Rakúsko                        | Ceva Santé Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                                    | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder              | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Rakúsko                        | Zoetis Österreich GmbH<br>Floridsdorfer Hauptstraße 1<br>1210 Vienna<br>Austria                                  | Dinolytic 5 mg/ml -<br>Injektionslösung für<br>Tiere                         | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                      | <b>Názov</b>                                                          | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Rakúsko                        | Ceva Santé Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                     | ENZAPROST T 5<br>mg/ml<br>Injektionslösung für<br>Rinder und Schweine | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Rumunsko                       | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue De La Ballastiere,<br>33500 Libourne Gironde,<br>France           | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml                                         | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Rumunsko                       | Ceva Sante Animale,<br>10 Avenue De La Ballastiere<br>33500 Libourne Gironde<br>France            | Enzaprost T 5 mg/ml                                                   | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Rumunsko                       | Zoetis Belgium SA,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve,<br>Belgium                    | Dinolytic 5 mg/ml                                                     | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Slovenská<br>republika         | Zoetis Česká republika, s.r.o.,<br>náměstí 14. října 642/17,<br>150 00 Praha 5<br>Česká republika | Dinolytic 5 mg/ml<br>injekčný roztok                                  | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Slovenská<br>republika         | Ceva Animal Health Slovakia<br>s.r.o.,<br>Račianska 153<br>Bratislava, 831 53<br>Slovakia         | Enzaprost T 5 mg/ml<br>injekčný roztok                                | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Slovenská<br>republika         | Ceva Animal Health Slovakia<br>s.r.o., Račianska 153<br>Bratislava, 831 53<br>Slovakia            | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml Solution for<br>Injection for Cattle    | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                                                       | <b>Názov</b>                                                                    | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvierata</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Slovinsko                      | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde, 33500<br>France                                            | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle              | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Slovinsko                      | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>Libourne, Gironde, 33500,<br>France                                           | Enzaprost 5 mg/ml<br>raztopina za<br>injiciranje za govedo<br>in prašiče        | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Slovinsko                      | Zoetis Belgium SA,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve,<br>Belgium                                                     | Dinolytic 5 mg/ml<br>raztopina za<br>injiciranje za govedo,<br>konje in prašiče | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Spojené<br>kráľovstvo          | Ceva Animal Health Ltd,<br>Unit 3, Anglo Office Park, White<br>Lion Road, Amersham,<br>Buckinghamshire, HP7 9FB,<br>United Kingdom | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml Solution for<br>Injection for Cattle              | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Spojené<br>kráľovstvo          | Zoetis UK Limited,<br>5th Floor, 6 St. Andrew Street,<br>London, EC4A 3AE,<br>United Kingdom                                       | Lutalyse 12.5 mg/ml<br>Solution for Injection<br>for Cattle                     | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Spojené<br>kráľovstvo          | Ceva Animal Health Ltd,<br>Unit 3, Anglo Office Park, White<br>Lion Road, Amersham,<br>Buckinghamshire, HP7 9FB,<br>United Kingdom | Enzaprost 5 mg/ml<br>Solution for Injection<br>for Cattle and Pig               | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                                     | <b>Názov</b>                                                                   | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Spojené<br>kráľovstvo          | Zoetis UK Limited,<br>5th Floor, 6 St. Andrew Street,<br>London, EC4A 3AE,<br>United Kingdom                     | Lutalyse 5 mg/ml<br>Solution for Injection                                     | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Španielsko                     | Zoetis Spain, SL<br>Avda. de Europa 20-B<br>Parque Empresarial la Moraleja<br>28108 Alcobendas (Madrid)<br>Spain | Dinolitic 12,5 mg/ml<br>solución inyectable<br>para bovino                     | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Španielsko                     | Ceva Salud Animal, S.A.<br>Avda. Diagonal 609-615<br>Barcelona 08028<br>Spain                                    | Enzaprost Bovis 12.5<br>mg/ml solution for<br>injection for cattle             | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Španielsko                     | Zoetis Spain, SL<br>Avda. de Europa 20-B<br>Parque Empresarial la Moraleja<br>28108 Alcobendas (Madrid)<br>Spain | DINOLYTIC 5 mg/ml<br>solución inyectable<br>para bovino, porcino y<br>caballos | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Španielsko                     | Ceva Salud Animal, S.A.<br>Avda. Diagonal 609-615<br>Barcelona 08028<br>Spain                                    | Enzaprost T<br>5 mg/ml solución<br>inyectable para<br>bovino y porcino         | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Švédsko                        | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsingfors<br>Finland                                                 | Dinolitic vet.                                                                 | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

| <b>Členský štát<br/>EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o<br/>registrácii</b>                                                      | <b>Názov</b>                                                                | <b>INN</b> | <b>Sila</b>   | <b>Lieková forma</b> | <b>Druh<br/>zvieráťa</b> | <b>Cesta podania</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Švédsko                        | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                     | Enzaprost Bovis                                                             | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Švédsko                        | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>00330 Helsingfors<br>Finland                                  | Dinolytic® vet.                                                             | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Švédsko                        | Ceva Santé Animale<br>10 avenue de la Ballastiere<br>33500 Libourne<br>France                     | Enzaprost                                                                   | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Taliansko                      | Zoetis Italia S.r.l.<br>Via Andrea Doria, 41 M<br>00192 Roma<br>Italy                             | DINOLYTIC<br>5 mg/ml soluzione<br>iniettabile per bovini,<br>equini e suini | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Taliansko                      | Zoetis Italia S.r.l.<br>Via Andrea Doria, 41 M<br>00192 Roma<br>Italy                             | DINOLYTIC 12,5<br>mg/ml soluzione<br>iniettabile per bovini                 | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Taliansko                      | Ceva Salute Animale S.p.A.<br>Viale Bartolomeo Colleoni 15<br>20864 Agrate Brianza (MB)<br>Italia | Enzaprost 5 mg/ml<br>Soluzione iniettabile<br>per bovini e suini            | Dinoprost  | 5 mg/ml       | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |
| Taliansko                      | Ceva Salute Animale S.p.A.<br>Viale Bartolomeo Colleoni 15<br>20864 Agrate Brianza (MB)<br>Italia | Enzaprost Bovis 12,5<br>mg/ml soluzione<br>iniettabile per bovini           | Dinoprost  | 12.5<br>mg/ml | injekčný roztok      | hovädzí<br>dobytok       | intramuskulárne      |

## **Príloha II**

### **Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku**

# **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Dinolytic 12,5 mg/ml a 5 mg/ml injekčný roztok a súvisiace názvy a jeho generických liekov (pozri prílohu I)**

## **1. Úvod**

Veterinárny liek Dinolytic a súvisiace názvy a jeho generické lieky sú injekčné roztoky obsahujúce 12,5 mg a 5 mg dinoprostu (ako dinoprost trometamín) na ml. Dinoprost trometamín je syntetický analóg prostaglandínu F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), ktorý sa používa u hovädzieho dobytku pre jeho luteolytické a/alebo oxytocické účinky. Táto látka je účinná iba v prípade aktívneho žltého telieska (corpus luteum).

V prípade hovädzieho dobytku je odporúčaná dávka pre všetky indikácie 25 mg dinoprostu na zviera (čo zodpovedá 2 ml lieku pri sile 12,5 mg/ml a 5 ml lieku pri sile 5 mg/ml).

Žiadosť bola predložená podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES, t. j. generická žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v rámci decentralizovaného postupu pre veterinárny liek Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok, pričom referenčným členským štátom bolo Holandsko (NL/V/0256/001/DC). Referenčným liekom je Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, ktorý uviedla na trh spoločnosť Zoetis a ktorý je povolený na základe vnútroštátneho postupu v rôznych členských štátoch od roku 2015 ako rozšírenie pôvodných úplných dokumentácií lieku Dinolytic so silou 5 mg/ml registrovaného od roku 1986.

Hoci sa počas uvedeného decentralizovaného postupu akceptovala biologická rovnocennosť lieku Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a referenčného lieku, Francúzsko a ostatné členské štáty nesúhlasili s ochrannou lehotou nula dní pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti). Účinná látka dinoprost trometamín má síce status „nevyžaduje sa maximálny limit rezíduí (MRL)“, ale výbor CVMP predtým stanovil prijateľný denný príjem (ADI) 0,83 µg dinoprostu na kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 50 µg na 60 kg osobu)<sup>1</sup>. Vzhľadom na spotrebu svalu s hmotnosťou 0,3 kg (miesto vpichu) to zodpovedá maximálnej povolenej hladine 167 µg/kg v svalovej hmote. Hladiny rezíduí nad maximálnou povolenou hladinou sa pozorovali v štúdií o odbúravaní rezíduí 24 hodín po liečbe. Francúzsko usudzuje, že podľa celkových dostupných informácií nemusí byť ochranná lehota nula dní dostatočná na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Pokiaľ ide o veterinárne lieky s rovnakou silou (12,5 mg/ml a 5 mg/ml) a držiteľa povolenia na uvedenie na trh Zoetis, členské štáty stanovili v rámci EÚ rôzne ochranné lehoty pre hovädzie mäso a vnútornosti, t. j. nula až tri dni.

Francúzsko usúdilo, že v záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii sa má preskúmať primeranosť ochranných lehôt pre hovädzie mäso a vnútornosti, a vec postúpilo Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

Francúzsko preto 3. septembra 2019 začalo postup podľa článku 35 smernice 2001/82/ES pre veterinárny liek Dinolytic a súvisiace názvy a jeho generické lieky, ktoré obsahujú 12,5 mg a 5 mg dinoprostu na mililiter vo forme injekčného roztoku na intramuskulárne použitie u hovädzieho dobytku. Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí a aby odporučil ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytku.

---

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

## 2. Diskusia o dostupných údajoch

### Údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh

Bolo predložené zloženie liekov použitých v rôznych štúdiách vykonaných spoločnosťou Zoetis, ako aj zloženie liekov zaregistrovaných spoločnosťou Ceva Santé Animale. Výbor CVMP usúdil, že vzhľadom na veľmi podobné zloženie všetkých veterinárnych liekov v rámci tohto konania o postúpenej veci by sa na všetky lieky mala uplatňovať jednotná ochranná lehota.

Výbor mal k dispozícii sedem štúdií o rezíduách u hovädzieho dobytku. Dve štúdie sa uskutočnili s roztokom rádioaktívne označeného dinoprostu ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ). Päť štúdií sa uskutočnilo s liekom Lutalyse 5 mg/ml, čo je rovnaký liek ako Dinolytic 5 mg/ml, pričom dve z nich boli v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe (GLP).

Pred rokom 1982 sa vykonalo päť štúdií a v rokoch 2007 až 2009 sa vykonali dve štúdie v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe (obidve boli zverejnené v roku 2009).

Dinoprost trometamín sa podával intramuskulárne v dávke 25 mg na zviera (odporúčaná dávka), s výnimkou dvoch štúdií uskutočnených s rádioaktívne označeným dinoprost trometamínom, ktoré sa považovali iba za informatívne.

Rezíduá dinoprost trometamínu sa merali buď rádioaktivitou (dve štúdie, v rokoch 1976 a 1977), rádioimunoanalýzou (RIA) (tri štúdie, v rokoch 1978, 1979 a 1982), pomocou enzýmovej imunoanalýzy (ELISA) (jedna štúdia, vykonaná v roku 2007 a zverejnená v januári 2009) alebo kvapalinovou chromatografiou s hmotnostnou spektrometriou (LC-MS) (jedna štúdia, apríl 2009).

Vykonala sa aj jedna *in vivo* štúdia biologickej rovnocennosti v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe, uskutočnená s liekom Lutalyse 5 mg/ml a liekom Lutalyse 12,5 mg/ml, a štúdia tolerancie v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe s liekom Lutalyse 12,5 mg/ml. V oboch štúdiách bola dávka 25 mg dinoprostu podávaná intramuskulárne.

### Status MRL

Kedže účinná látka dinoprost trometamín má status „nevyžaduje sa MRL“, ako referenčná hodnota sa použila hodnota ADI. Výbor CVMP stanovil prijateľný denný príjem 0,83  $\mu\text{g}$  na kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 50  $\mu\text{g}$  na osobu s hmotnosťou 60 kg)<sup>1</sup>.

Podľa súhrnnej správy výboru CVMP o MRL<sup>1</sup> má dinoprost trometamín extrémne krátky polčas rozpadu len niekoľko minút, je takmer úplne eliminovaný po jednom alebo dvoch prechodoch cez pečeň a/alebo pľúca a po opakovanom každodennom podávaní injekcie hovädziemu dobytku sa nezistila akumulácia dinoprostu alebo jeho rezíduí v krvi. Pri posudzovaní ochrannej lehoty sa preto berie do úvahy iba tkanivo v mieste vpichu.

Na stanovenie ochranných lehôt bol stanovený limit na 167  $\mu\text{g}/\text{kg}$  v tkanive v mieste vpichu na základe prijateľného denného príjmu 50  $\mu\text{g}$  na osobu a deň, a príjem 300 g tkaniva z miesta vpichu (50  $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g}/\text{kg}$ ).

### Údaje o odbúravaní rezíduí v hovädzom mäse a vnútornostiach

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, spoločnosť Zoetis, predložil dve štúdie o rezíduách, ktoré nie sú v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe a ktoré sa uskutočnili s roztokom  $^3\text{H}$ - $\text{PGF}_{2\alpha}$  v rokoch 1976 a 1977. V obidvoch štúdiách sa liek podával dvakrát intramuskulárne jednej krave v dávkach mierne pod hladinou odporúčanej dávky (25 mg na zviera) v intervale 11 dní.

Výbor CVMP považoval tieto dve staré štúdie o rezíduách iba za informatívne, pretože sa nevykonali v súlade so súčasnými normami a neboli správne hlásené.

Spoločnosť Zoetis predložila tiež štúdiu o odbúravaní rezíduí, ktorá sa uskutočnila v roku 1982 s liekom Pronalgon F injekčný roztok pre zvieratá, ktorý podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh zodpovedá lieku Lutalyse 5 mg/ml.

Dvanásť zvierat bolo liečených jednou intramuskulárnou injekciou v dávke 25 mg PGF<sub>2α</sub> a boli zabitú 12, 24, 48 a 72 hodín po liečbe. Sval, pečeň, oblička, tuk, tenké črevo, srdce a miesto vpichu boli analyzované pomocou metódy RIA. Z jedlých tkanív boli rezíduá PGF<sub>2α</sub> najvyššie v mieste vpichu 12 hodín po liečbe a nad maximálnou povolenou hladinou 167 µg/kg. Po 24 hodinách boli u všetkých zvierat rezíduá PGF<sub>2α</sub> v mieste vpichu pod týmto limitom 167 µg/kg.

Výbor CVMP usúdil, že na základe tejto štúdie o odbúravaní rezíduí nebolo možné stanoviť spoľahlivú ochrannú lehotu. Štúdia má určité nedostatky (súlady so zásadami správnej laboratórnej praxe nie je špecifikovaný, počet zvierat na časový bod porážky a postupy odberu vzoriek pre miesta vpichu nespĺňajú odporúčania usmernenia VICH GL48<sup>2</sup>, trvanie skladovania pred analýzou a stabilita PGF<sub>2α</sub> v zmrazených vzorkách tkanív nie sú známe). Táto štúdia však stále podporuje stanovenie ochrannej lehoty, pretože ilustruje zvyčajne rýchle odbúravanie rezíduí, ako aj významnú interindividuálnu variabilitu kinetiky odbúravania u hovädzieho dobytku.

Spoločnosť Zoetis predložila dve štúdie o odbúravaní rezíduí, ktoré boli v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe.

Jedna zo štúdií sa uskutočnila v roku 2009 s inzertom s riadeným intravaginálnym uvoľňovaním lieku (CIDR) (1,94 g progesterónu/zariadenie) a s liekom Lutalyse 5 mg/ml. Liek bol podaný formou jednej intramuskulárnej injekcie 25 kravám v dávke 25 mg PGF<sub>2α</sub>. Z týchto 25 zvierat bolo 13 zvierat liečených inzertom CIDR 7 dní pred podaním dinoprostu.

Zvieratá boli zabitú približne 10 hodín po odstránení inzertu CIDR a podaní dinoprostu. Miesta vpichu boli analyzované pomocou metódy LC-MS.

Približne 10 hodín po injekcii PGF<sub>2α</sub> boli rezíduá v mieste vpichu vysoko variabilné a pohybovali sa v rozmedzí 2,29 – 497 µg/kg (skupina s CIDR + Lutalyse) a 2,04 – 2 620 µg/kg (skupina s liekom Lutalyse). Desať hodín po podaní boli rezíduá PGF<sub>2α</sub> v mieste vpichu nad maximálnou povolenou hladinou 167 µg/kg u 6 zvierat z 25.

Výbor CVMP považoval túto štúdiu o rezíduách iba za informatívnu, pretože má určité nedostatky. Odber vzoriek v mieste vpichu nie je v súlade s odporúčaniami usmernenia VICH GL48<sup>2</sup>. Hoci je hmotnosť hlavných vzoriek z miesta vpichu v súlade s týmto usmernením, okolité tkanivo s hmotnosťou ± 300 g nebolo odobraté. Preto nie je možné zabezpečiť, aby odobraté vzorky predstavovali vzorky tkaniva z oblasti, v ktorej sa vyskytujú maximálne koncentrácie rezíduí. Dĺžka uchovávaní vzoriek tkaniva pred analýzou a stabilita PGF<sub>2α</sub> v zmrazených vzorkách tkaniva nie sú známe. Okrem toho, niektoré rezíduá sú vyššie ako maximálna povolená hladina 167 µg/kg len v jednom časovom bode porážky (10 hodín), a preto sa na základe tejto štúdie nemôže vyvodíť spoľahlivá ochranná lehota. Ilustruje však významnú interindividuálnu variabilitu v odbúravaní rezíduí v mieste vpichu.

Ďalšia štúdia o odbúravaní rezíduí v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe sa vykonala s liekom Lutalyse 5 mg/ml v roku 2007 a bola uverejnená v januári 2009. Dvanásť kráv rozdelených do 3 skupín po 4 zvieratá v každej skupine bolo liečených dvoma intramuskulárnymi injekciami v dávke 25 mg PGF<sub>2α</sub> v odstupe 12 hodín. Zvieratá dostali dvojnásobok odporúčanej dávky, ktorá by nemala ovplyvniť výsledky odbúravania v mieste vpichu, čo bolo cieľom tejto štúdie. Zvieratá v skupinách T01, T02 a T03 boli usmrtené 24 hodín, 48 hodín a 72 hodín po prvej injekcii a obe miesta vpichu sa

---

<sup>2</sup> VICH topic GL48 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) - [link](#)

odobrali na testovanie. Údaje ako také boli získané 12 hodín a 24 hodín po liečbe pre skupinu T01, 36 hodín a 48 hodín po liečbe pre skupinu T02 a 60 hodín a 72 hodín po liečbe pre skupinu T03. Na stanovenie koncentrácie PGF<sub>2α</sub> v mieste vpichu a v bezprostrednom okolí tkaniva sa použila validovaná metóda ELISA. Hmotnosti vzoriek z miesta vpichu sú v súlade s odporúčaniami v usmernení VICH GL48<sup>2</sup>. Nie všetky priebehy jednotlivých testov spĺňali úplné validačné kritériá špecifikované v protokole, pokiaľ ide o presnosť a správnosť. Z akceptovaných priebehov sa však získali dostatočné údaje na definovanie profilu odbúravania PGF<sub>2α</sub> v mieste vpichu.

Na základe validovaných výsledkov boli rezíduá PGF<sub>2α</sub> vyššie ako maximálna povolená hladina 167 µg/kg po 12 hodinách na 2 miestach vpichu zo 4 (245 a 647 µg/kg). Po 24 hodinách boli rezíduá PGF<sub>2α</sub> (8,01, 9,36, 12,6 a 17,5 µg/kg) u všetkých štyroch zvierat pod týmto limitom. Po 36 a 48 hodinách bola zo 4 vzoriek validovaná iba jedna hodnota rezídua PGF<sub>2α</sub> na skupinu, ktorá bola nižšia ako 167 µg/kg. Ostatné nevalidované výsledky boli tiež pod hodnotou 167 µg/kg. Po 60 hodinách boli 4 nevalidované výsledky (max: 13,9 µg/kg) pod hodnotou 167 µg/kg. Pod maximálnou povolenou hladinou 167 µg/kg boli rezíduá PGF<sub>2α</sub> v mieste vpichu prvýkrát 24 hodín po podaní.

Výbor CVMP usúdil, že táto štúdia je kľúčová pre stanovenie ochrannej lehoty. Niektoré nedostatky (stabilita účinnej látky v zmrazených vzorkách, neprítomnosť analýzy vzoriek väčšiny zvierat v následných časových bodoch na základe vzoriek za 24 hodín) však vedú k potrebe vziať do úvahy aj ďalšie dostupné štúdie, ktoré naznačujú vysokú interindividuálnu variabilitu a možnosť, že niektoré vzorky obsahujú rezíduá nad prahovou hodnotou 167 µg/kg.

Štatistickú metódu nie je možné použiť, pretože v časových bodoch 36 a 48 hodín nebol dostatok validovaných koncentrácií rezíduí. Výbor usúdil, že na základe tejto štúdie o rezíduách, ktorá je v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe, možno odvodiť ochrannú lehotu 48 hodín, t. j. 24 hodín plus bezpečnostné rozpätie 30 % (na základe semikvantitatívnej analytickej metódy, s nedostatkom validovaných výsledkov v posledných časových bodoch a vysokou variabilitou u jednotlivých zvierat v časovom bode 12 hodín) podľa usmernenia výboru CVMP o stanovení ochranných lehôt pre jedlé tkanivá (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)<sup>3</sup>.

Výbor CVMP vzal na vedomie aj ďalšie dve štúdie, ktoré boli zahrnuté do posúdenia MRL.

Jedna štúdia sa uskutočnila v roku 1978 s liekom Lutalyse 5 mg/ml s dvanástimi liečenými zvieratami (4 zvieratá v liečenej skupine) a kontrolnou skupinou pozostávajúcou zo 6 zvierat. Dvanásť kráv bolo liečených jednou intramuskulárnou injekciou v dávke 25 mg dinoprostu.

Zvieratá boli zabitú 24, 48 a 72 hodín po liečbe a miesta vpichu (100 g) boli analyzované pomocou metódy RIA. 24 hodín po podaní injekcie PGF<sub>2α</sub> boli rezíduá v mieste vpichu v rozmedzí 6,1 – 198,1 µg/kg (skupina s liekom Lutalyse) a 1,2 – 2,9 µg/kg (kontrolná skupina), čo poukazuje na významnú interindividuálnu variabilitu. Rezíduá v mieste vpichu sa vrátili na východiskovú úroveň do 48 hodín po podaní injekcie.

U jedného zvieraťa bola hladina rezíduí v mieste vpichu 24 hodín po podaní 198,1 µg/kg, a preto by konzumácia miesta vpichu z tohto zvieraťa prekročila maximálnu povolenú hladinu 167 µg/kg. 48 hodín po podaní boli rezíduá u všetkých 4 zvierat pod hodnotou 167 µg/kg. Podľa usmernenia výboru CVMP o stanovení ochranných lehôt pre jedlé tkanivá<sup>3</sup> by štatistická metóda viedla k ochrannej lehote 38,25 hodiny, zaokrúhlenej na 48 hodín. Homogenita odchýlky však nie je splnená, čo sa očakáva pri rezíduách v mieste vpichu v časovom bode, ktorý je tak blízko podania.

Výbor CVMP usúdil, že táto štúdia o rezíduách je podporná, ale nie kľúčová, pretože vykazuje určité nedostatky (rezíduá PGF<sub>2α</sub> sa merali iba v mieste vpichu, odber vzoriek v mieste vpichu nezodpovedá odporúčaniam usmernenia VICH GL48<sup>2</sup> a stabilita PGF<sub>2α</sub> vo vzorkách zmrazeného tkaniva pred

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

analýzou nie je známa). Na stanovenie ochrannej lehoty by sa však mali vziať do úvahy výsledky tejto štúdie podporujúce ochrannú lehotu najmenej 48 hodín.

Druhá štúdia o rezíduách odvodená z dokumentácie MRL sa uskutočnila v roku 1979 s liekom Lutalyse 5 mg/ml. Šesť kráv bolo liečených jednou intramuskulárnou injekciou v dávke 25 mg dinoprostu. Zvieratá boli zabitú 24, 48 a 72 hodín po liečbe a miesta vpichu a sval (nie z miesta vpichu) boli analyzované pomocou metódy RIA. 24 hodín po podaní lieku Lutalyse 5 mg/ml bola hladina rezíduí v mieste vpichu pod maximálnou povolenou hladinou 167 µg/kg.

Výbor CVMP usudzuje, že táto stará štúdia o rezíduách je iba informačná, pretože vykazuje určité nedostatky, ako je napríklad počet zvierat, odber vzoriek z miesta vpichu a stabilita rezíduí.

### **Stanovenie ochrannej lehoty**

Štúdie celkovo dokazujú, že rezíduá v mieste vpichu sú vyššie ako maximálna povolená hladina 167 µg/kg v časových bodoch pred 24 hodinami po liečbe. Niektoré štúdie zdôrazňujú významnú interindividuálnu variabilitu (1982, apríl 2009) v absorpcii, distribúcii a odbúravaní účinnej látky do 48 hodín po podaní injekcie. Po 24 hodinách boli rezíduá pod maximálnou povolenou hladinou 167 µg/kg vo všetkých štúdiách, s výnimkou jednej štúdie vykonanej v roku 1978, v ktorej jedna vzorka vykazovala koncentráciu 198,1 µg/kg, teda vyššiu ako maximálny povolený limit 24 hodín po podaní injekcie. Vo vzorkách analyzovaných 48 hodín po liečbe boli rezíduá v mieste vpichu vždy pod týmto limitom.

Na základe kľúčovej štúdie (vykonanej v roku 2007 a uverejnenej v januári 2009) a ďalších štúdií, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Zoetis, ako aj štúdií z dokumentácie MRL, sa mohla stanoviť ochranná lehota 48 hodín. Tento návrh zohľadňuje skutočnosti, že:

- v štúdii z januára 2009, ktorá bola v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe a ktorú vykonala spoločnosť Zoetis, sa 24 hodín po podaní injekcie nepozorovali žiadne rezíduá nad limitom 167 µg/kg odvodené od prijateľného denného príjmu;
- bezpečnostné rozpätie 30 % je potrebné z dôvodu významnej interindividuálnej variability (štúdie z roku 1982 a z apríla 2009);
- v jednej štúdii z dokumentácie MRL (1978) sa u jedného zvieraťa 24 hodín po podaní zistili rezíduá v mieste vpichu nad limitom 167 µg/kg odvodené od prijateľného denného príjmu (s 198,1 µg/kg). Podľa usmernenia výboru CVMP o stanovení ochranných lehôt pre jedlé tkanivá<sup>3</sup> by alternatívna metóda viedla k ochrannej lehote 48 hodín plus bezpečnostné rozpätie, čo by viedlo k ochrannej lehote 3 dni. Výbor CVMP však usúdil, že takéto bezpečnostné rozpätie nie je potrebné pripočítať k 48-hodinovej ochrannej lehote, pretože po 24 hodinách bola iba jedna hodnota tesne nad hranicou 167 µg/kg a počas absorpcie z miesta vpichu je približne 2 hodiny.

Okrem toho, štatistická metóda z usmernenia výboru CVMP o stanovení ochranných lehôt pre jedlé tkanivá<sup>3</sup> s určitými obmedzeniami, ako aj štatistický prístup inšpirovaný „metódou bezpečnej koncentrácie na dojenie (SCPM)“ a na základe hornej prípustnej hranice (UTL) 95/95 podporujú ochrannú lehotu 48 hodín, ak sa aplikujú na výsledky tejto štúdie;

- dostupné štúdie dokazujú, že rezíduá v mieste vpichu sú po 48 hodinách hlboko pod limitom 167 µg/kg, zatiaľ čo po 10 a 12 hodinách sú rezíduá vysoko variabilné a prekračujú maximálnu povolenú hladinu 167 µg/kg. Horná prípustná hranica 95/95 (podobný štatistický prístup ako pri metóde SCPM v mlieku) aplikovaná na všetky štúdie je výrazne nad limitom 167 µg/kg po 10 hodinách (s 25 jednotlivými hodnotami rezíduí po 10 hodinách). Výpočet hornej prípustnej hranice 95/95 pre neskoršie časové body nie je presvedčivý, pretože nie je k dispozícii dostatok hodnôt rezíduí pre časový bod.

Hoci dinoprost trometamín nemá číselnú hodnotu MRL, výbor CVMP usúdil, že ochranná lehota je potrebná na základe údajov z predložených štúdií o reziduách a v súlade s usmernením výboru CVMP o reziduách v mieste vpichu (EMA/CVMP/542/03-FINAL)<sup>4</sup> a usmernením výboru CVMP o stanovení ochranných lehôt pre jedlé tkanivá<sup>3</sup>.

Výbor CVMP uznal, že konzumácia miesta vpichu by bola zriedkavou udalosťou, pretože zvieratá liečené liekom Dinolytic/Lutalyse sú určené na reprodukčné účely a nie sú bežne odosielané na porážku. Zatiaľ čo nútená porážka do 3 hodín po podaní a súbežná nehoda sa nepovažujú za reálne, možnosť porážky o 12 až 24 hodín je podľa usmernenia VICH GL48<sup>2</sup> oddiel 2.3.7.1 reálna v prípade nehody počas podania/bezprostredne po podaní (v najhoršom prípade). Treba uviesť, že v niektorých členských štátoch môže byť hovädzí dobytok zabitý veterinárnym lekárom na farme z dôvodu nútenej porážky. Okrem toho sa tieto veterinárne lieky používajú u veľkého počtu zvierat, čo zvyšuje pravdepodobnosť konzumácie miest vpichu obsahujúcich reziduá PGF<sub>2α</sub>.

Prijateľný denný príjem je založený na kontrakciách maternice, ktoré môžu byť veľmi bolestivé a predstavujú potenciálne vážne riziko (potraty a predčasný pôrod) počas celej gravidity v prípadoch, keď hrozí, že gravidita sa skončí predčasným pôrodom.

Vzhľadom na vysokú variabilitu v absorpcii účinnej látky pozorovanú v rôznych štúdiách o odbúraní reziduí v skorých hodinách po podaní injekcie, veľký počet zvierat liečených ročne a vzhľadom na to, že je potrebné zabrániť akémukoľvek riziku vystavenia spotrebiteľov hladinám reziduí nad bezpečnú koncentráciu, treba stanoviť primeranú ochrannú lehotu, aby sa zabránilo možným rizikám pre spotrebiteľov po perorálnom príjme tkaniva z miesta vpichu.

### 3. Posúdenie pomeru prínosu a rizika

#### Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúraní reziduí pre veterinárny liek Dinolytic 12,5 mg a 5 mg injekčný roztok a súvisiace názvy a jeho generické lieky a aby odporučil primerané ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytká.

#### Posúdenie prínosu

Hoci sa v rámci tohto postúpenia veci neposudzovala konkrétna účinnosť dotknutých liekov u hovädzieho dobytká, veterinárne lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe hovädzieho dobytká pre ich luteolytické účinky za predpokladu, že je prítomné aktívne žlté teliesko (corpus luteum). Odporúčaná dávka pre všetky indikácie u hovädzieho dobytká je 25 mg dinoprostu na zviera.

#### Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov ani riziko pre životné prostredie v súvislosti s dotknutými veterinárnymi liekmi.

Zistilo sa riziko týkajúce sa dĺžky povolených ochranných lehôt pre hovädzí dobytok (mäso a vnútornosti). V prípade niektorých veterinárnych liekov nemusí byť súčasná ochranná lehota dostatočná na to, aby reziduá dinoprostu v jedlých tkanivách mohli klesnúť pod stanovený prijateľný denný príjem, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov po perorálnom príjme tkaniva z miesta vpichu od hovädzieho dobytká liečeného týmito liekmi.

---

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

### **Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík**

Výbor CVMP<sup>1</sup> v minulosti vyhodnotil dinoprost trometamín a hoci usúdil, že MRL sa nevyžaduje, bol stanovený prijateľný denný príjem 0,83 µg/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 50 µg pre 60 kg osobu).

Aby sa zaistila bezpečnosť spotrebiteľov potravín a potravinových výrobkov od zvierat liečených týmito liekmi a aby sa rezíduá dinoprost trometamínu odbúrali pod prijateľný denný príjem, medzi liečbou a porážkou musí uplynúť dostatok času.

Na základe štúdií o odbúravaní rezíduí v tkanivách hovädzieho dobytku bola pre všetky lieky odvodená ochranná lehota pre mäso a vnútornosti hovädzieho dobytku 2 dni. Táto ochranná lehota sa považuje za primeranú na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

### **Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika**

Na základe preskúmania odôvodnenia postúpenia veci a dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že ochranná lehota pre mäso a vnútornosti z liečeného hovädzieho dobytku sa má zmeniť v súlade s odporúčaniami na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika veterinárneho lieku Dinolytic 12,5 mg/ml a 5 mg/ml injekčný roztok a súvisiace názvy a jeho generických liekov zostáva pozitívny s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

## **Odôvodnenie zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov**

Kedže

- výbor CVMP na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí usúdil, že ochranné lehoty pre mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytku sa majú zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa tento postup týka, zostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmenu povolení na uvedenie na trh pre liek Dinolytic 12,5 mg/ml a 5 mg/ml injekčný roztok a súvisiace názvy a jeho generické lieky uvedené v prílohe I a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

### **Príloha III**

**Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov**

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

### 4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 2 dni.

## Označenie obalu

|                               |
|-------------------------------|
| <b>8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)</b> |
|-------------------------------|

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 2 dni.

## Písomná informácia pre používateľov

### 10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 2 dni.