

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Avstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Avstrija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Belgija	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Belgija	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Belgija	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Bolgarija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Bolgarija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Ciper	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Češka	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Češka	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Češka	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Danska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Danska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Estonija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Estonija	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Estonija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Finska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Finska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Finska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Finska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Francija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Francija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Francija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Grčija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Grčija	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Hrvaška	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Hrvaška	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Hrvaška	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Irska	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Irska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Irska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Irska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Islandija	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Italija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Italija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Italija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Latvija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Latvija	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Litva	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Litva	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Litva	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Litva	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Luksemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Luksemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Luksemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Madžarska	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Madžarska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Madžarska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nemčija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nemčija	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Nizozemska	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel, The Netherlands	Dinolytic hoge conenctratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Nizozemska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Norveška	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Norveška	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Poljska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Portugalska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Portugalska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Romunija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Romunija	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Romunija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Slovaška	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Slovaška	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Slovaška	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Slovenija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Slovenija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Slovenija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Španija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Španija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Španija	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Švedska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolitic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Švedska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Švedska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolitic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Švedska	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Združeno kraljestvo	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba
Združeno kraljestvo	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	Raztopina za injiciranje	Govedo	Intramuskularna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Dinolytic 12,5 mg/ml in 5 mg/ml raztopini za injiciranje in povezanih imen ter njihovih generičnih zdravil (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravila za uporabo v veterinarski medicini Dinolytic in povezana imena ter njihova generična zdravila so raztopine za injiciranje, ki vsebujejo 12,5 mg oziroma 5 mg dinoprost (v obliki trometaminijevega dinoprostata) na ml. Trometaminijev dinoprost je sintetični analog prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), ki se uporablja pri govedu zaradi svojih luteolitičnih in/ali oksitocinskih učinkov. Ta snov je učinkovita samo v primeru aktivnega rumenega telesca.

Pri govedu je priporočen odmerek za vse indikacije 25 mg dinoprost na žival (kar ustreza 2 ml zdravil s koncentracijo 12,5 mg/ml in 5 ml zdravil s koncentracijo 5 mg/ml).

V skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES je bila predložena vloga, tj. generična vloga za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z decentraliziranim postopkom za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, z Nizozemsko kot referenčno državo članico (NL/V/0256/001/DC). Referenčno zdravilo je zdravilo Dinolytic Hoge Concentratie 12.5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, ki ga trži podjetje Zoetis in je od leta 2015 odobreno po nacionalnem postopku v različnih državah članicah kot razširitev asortimenta prvotnih popolnih dosjejev zdravil Dinolytic, registriranih z jakostjo 5 mg/ml od leta 1986.

Čeprav je bila sprejeta bioekvivalenca med zdravilom Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in referenčnim zdravilom, se med omenjenim decentraliziranim postopkom Francija in druge države članice niso strinjale s karenci nič dni za govedo (meso in organe). Učinkovina trometaminijev dinoprost ima status „mejna vrednost ostankov (MRL) ni zahtevana“, vendar je odbor CVMP predhodno že določil dopustni dnevni vnos (ADI) v vrednosti 0,83 µg dinoprost na kg telesne mase (kar ustreza 50 µg na osebo s telesno maso 60 kg)¹. Z upoštevanjem zaužitja 0,3 kg mišic (injekcijsko mesto) to ustreza največji dopustni ravni 167 µg/kg mišic. V študiji o izločanju ostankov so 24 ur po zdravljenju opazili ravni ostankov nad največjo dopustno ravni. Francija je presodila, da vse razpoložljive informacije kažejo, da karenca nič dni morda ne zadošča za zagotavljanje varnosti potrošnikov.

Poleg tega so opazili, da so države članice po vsej EU za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iste jakosti (12,5 mg/ml in 5 mg/ml) in istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, podjetja Zoetis, vzpostavile različne karence za goveje meso in organe, tj. med nič in tremi dnevi.

Francija je menila, da je pregled primernosti karenc za goveje meso in organe v interesu zaščite varnosti potrošnikov v Uniji, in je zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Zato je Francija 3. septembra 2019 sprožila postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini Dinolytic in povezana imena ter njihova generična zdravila, ki vsebujejo 12,5 mg oziroma 5 mg dinoprost na ml, v obliki raztopin za injiciranje za intramuskularno uporabo pri govedu. Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov in priporoči karenco za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

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

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom

Predložena je bila sestava zdravil, ki so se uporabljala v različnih študijah podjetja Zoetis, ter sestava zdravil, ki jih je registriralo podjetje Ceva Santé Animale. Ker so formulacije zelo podobne, je odbor CVMP menil, da se za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, lahko uporablja skupna karenca.

Odboru je bilo predloženih sedem študij ostankov pri govedu. Dve študiji sta bili opravljeni z raztopino radioaktivno označenega dinoprost (PGF_{2α}). Pet študij je bilo opravljenih z zdravilom Lutalyse 5 mg/ml, ki je enako zdravilo kot Dinolytic 5 mg/ml, od katerih sta bili dve skladni z dobro laboratorijsko prakso.

Pet študij je bilo opravljenih pred letom 1982, dve študiji, skladni z dobro laboratorijsko prakso, pa med letoma 2007 in 2009 (o obeh so poročali leta 2009).

Trometaminijev dinoprost so dajali intramuskularno v odmerku 25 mg na žival (priporočeni odmerek), razen v dveh študijah, ki sta bili opravljeni z radioaktivno označenim trometaminijevim dinoprostom in sta bili samo informativni.

Ostanke trometaminijevega dinoprostata so merili bodisi z radioaktivnostjo (dve študiji, leta 1976 in 1977), z radioimunskim testom (RIA) (tri študije, leta 1978, 1979 in 1982), z encimskim imunskim testom (ELISA) (ena študija, opravljena leta 2007, o kateri so poročali januarja 2009) ali s tekočinsko kromatografijo – masno spektrometrijo (LC-MS) (ena študija, april 2009).

Predloženi sta bili tudi ena bioekvivalenčna študija *in vivo*, skladna z dobro laboratorijsko prakso, z zdraviloma Lutalyse 5 mg/ml in Lutalyse 12,5 mg/ml, in ena študija prenašanja, skladna z dobro laboratorijsko prakso in opravljena z zdravilom Lutalyse 12,5 mg/ml. V obeh študijah so dinoprost dajali intramuskularno v odmerku 25 mg.

Status vrednosti MRI

Ker ima učinkovina trometaminijev dinoprost status „vrednost MRI ni zahtevana“, se kot referenčna vrednost uporablja vrednost ADI. Odbor CVMP je določil vrednost ADI 0,83 µg na kg telesne mase (kar ustreza 50 µg pri osebi s telesno maso 60 kg)¹.

Glede na Povzetek poročila o vrednosti MRL odbora CVMP¹ ima trometaminijev dinoprost zelo kratko razpolovno dobo, in sicer le nekaj minut, in se skoraj popolnoma izloči po enem ali dveh prehodih skozi jetra in/ali pljuča, kopičenja dinoprost ali njegovih ostankov v krvi goveda po večkratnem vsakodnevem injiciranju pa niso opazili. Zato se pri oceni karence upošteva samo tkivo na injekcijskem mestu.

Za določitev karenc je bila postavljena mejna vrednost 167 µg/kg tkiva injekcijskega mesta na podlagi vrednosti ADI 50 µg na osebo na dan in vnos 300 g tkiva injekcijskega mesta (50 µg/0,3 kg = 167 µg/kg).

Podatki o izločanju ostankov v govejem mesu in organih

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Zoetis, je predložil dve študiji ostankov, skladni z dobro laboratorijsko prakso in opravljeni z raztopino ³H-PGF_{2α} leta 1976 oziroma 1977. V obeh študijah so zdravilo eni kravi dali dvakrat intramuskularno v odmerku, ki je bil nekoliko manjši od priporočenega odmerka (25 mg na žival) in s presledkom 11 dni.

Odbor CVMP je štel ti dve študiji ostankov samo kot informativni, saj nista bili opravljeni v skladu s trenutnimi standardi, poročila o njiju pa so bila pomanjkljiva.

Podjetje Zoetis je predložilo tudi študijo o izločanju ostankov, opravljeno leta 1982 z zdravilom „Pronalgon F injekcijska raztopina za živali“, ki po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ustreza zdravilu Lutalyse 5 mg/ml.

Z enkratno intramuskularno injekcijo v odmerku 25 mg PGF_{2α} so zdravili 12 živali, ki so jih nato zaklali 12, 24, 48, ali 72 ur po zdravljenju. Z metodo RIA so analizirali mišice, jetra, ledvice, maščobo, tanko črevo, srce in injekcijsko mesto. Kar zadeva užitna tkiva, je bilo največ ostankov PGF_{2α} na mestu injiciranja 12 ur po zdravljenju; njegove količine so presegale največjo dopustno raven 167 µg/kg. Po 24 urah so bili ostanki PGF_{2α} pri vseh posameznih živalih pod mejo 167 µg/kg.

Odbor CVMP je presodil, da iz te študije izločanja ostankov ni mogoče določiti zanesljive karence. Študija ima določene pomanjkljivosti (status skladnosti z dobro laboratorijsko prakso ni opredeljen, število živali na časovno točko zakola in postopki vzorčenja injekcijskih mest ne sledijo priporočilom smernic VICH GL48², trajanje shranjevanja pred analizo in stabilnost PGF_{2α} v zamrznjenih vzorcih tkiva pa nista znana). Vendar ta študija še naprej podpira določitev karence, saj kaže načeloma hitro izločanje ostankov in tudi pomembno variabilnost med posamezniki v sklopu kinetike izločanja pri govedu.

Podjetje Zoetis je predložilo dve študiji o izločanju ostankov pri govedu, skladni z dobro laboratorijsko prakso.

Ena je bila opravljena leta 2009 z vstavkom z nadzorovanim intravaginalnim sproščanjem zdravila (CIDR) (1,94 g progesterona/pripomoček) in zdravilom Lutalyse 5 mg/ml. Zdravilo so dajali z enkratno intramuskularno injekcijo 25 kravam v odmerku 25 mg PGF_{2α}. Med temi 25 živalmi jih je bilo 13 zdravljenih z vstavkom CIDR 7 dni pred dajanjem dinoprostu.

Živali so zaklali približno 10 ur po odstranitvi vstavka CIDR in dajanju dinoprostu. Injekcijska mesta so analizirali z metodo LC-MS.

Približno 10 ur po injiciranju PGF_{2α} so bili ostanki na injekcijskem mestu močno spremenljivi in v razponu 2,29–497 µg/kg (skupina s CIDR in zdravilom Lutalyse) in 2,04–2 620 µg/kg (skupina z zdravilom Lutalyse). Končno so bile količine ostankov PGF_{2α} na injekcijskem mestu pri 6 od 25 živalih 10 ur po dajanju nad največjo dopustno ravni 167 µg/kg.

Odbor CVMP je to študijo ostankov štel samo za informativno, saj ima določene pomanjkljivosti. Vzorčenje injekcijskih mest ni v skladu s priporočilom smernic VICH GL48². Čeprav so mase vzorcev z ožjih injekcijskih mest v skladu s smernicami, obdajajoče tkivo z maso ± 300 g ni bilo odvzeto. Zato ni mogoče zagotoviti, da odvzeti vzorci predstavljajo tkivne vzorce s predela, kjer pride do največje koncentracije ostankov. Trajanje shranjevanja tkivnih vzorcev pred analizo in stabilnost PGF_{2α} v zamrznjenih tkivnih vzorcih nista znana. Poleg tega je v edini časovni točki zakola (po 10 urah) količina nekaterih ostankov večja od največje dopustne ravni 167 µg/kg, zato iz te študije ni mogoče izpeljati zanesljive karence. Kljub temu pa ponazarja veliko variabilnost izločanja ostankov z injekcijskega mesta med posamezniki.

Druga študija izločanja ostankov, skladna z dobro laboratorijsko prakso, je bila opravljena z zdravilom Lutalyse 5 mg/ml leta 2007, o njej pa so poročali januarja 2009. Dvanajst krav, razdeljenih v 3 skupine po 4 živali, so zdravili z dvema intramuskularnima injekcijama v odmerku 25 mg PGF_{2α} v razmiku 12 ur. Živali so prejele dvakratnik priporočenega odmerka, kar naj ne bi vplivalo na rezultate izločanja na injekcijskem mestu, kar je bil cilj te študije. Živali v skupinah T01, T02 in T03 so žrtvovali po 24 urah, 48 urah oziroma 72 urah, po prvi injekciji in odvzemu vzorcev z obeh injekcijskih mest za testiranje. Tako so podatke pridobili po 12 urah in 24 urah po zdravljenju za skupino T01, 36 ur in

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](#)

48 ur po zdravljenju za skupino T02 ter 60 ur in 72 ur po zdravljenju za skupino T03. Za določanje koncentracije PGF_{2α} na injekcijskem mestu in v neposrednem okoliškem tkivu je bila uporabljena validirana metoda ELISA. Mase vzorcev z injekcijskih mest so v skladu s priporočili smernic VICH GL48². Vsi posamezni poteki testov niso izpolnjevali meril za popolno validacijo, ki so opredeljena v protokolu ter zadevajo točnost in natančnost. Vendar pa je bilo pridobljenih dovolj podatkov s sprejemljivo opravljenih testov, da je bilo mogoče določiti profil izločanja PGF_{2α} na injekcijskem mestu.

Na podlagi validiranih rezultatov je bila količina ostankov PGF_{2α} po 12 urah in na dveh od štirih injekcijskih mest večja od največje dopustne ravni 167 µg/kg (245 in 647 µg/kg). Po 24 urah je bila količina ostankov PGF_{2α} (8,01; 9,36; 12,6 in 17,5 µg/kg) pri vseh štirih živalih pod to mejo. Po 36 in 48 urah so od štirih vzorcev validirali samo eno vrednost ostankov PGF_{2α} na skupino, ki je bila pod 167 µg/kg. Tudi drugi nevalidirani ostanki so bili pod 167 µg/kg. Po 60 urah so bili štirje nevalidirani rezultati (največja vrednost: 13,9 µg/kg) pod 167 µg/kg. Zaključimo lahko, da je 24 ur po dajanju prvi trenutek, ko je bila količina ostankov PGF_{2α} na injekcijskem mestu pod največjo dopustno ravni 167 µg/kg.

Odbor CVMP je menil, da je ta študija ključna za določitev karence. Vendar pa je zaradi nekaterih pomanjkljivosti (stabilnost učinkovine v zamrznjenih vzorcih, odsotnost analize vzorcev večine živalih v nadaljnjih časovnih točkah po vzorcih, odvzetih po 24 urah) treba upoštevati tudi nekatere druge razpoložljive študije, ki kažejo veliko variabilnost med posamezniki in možnost, da nekateri posamezni vzorci vsebujejo količino ostankov, ki presega mejo 167 µg/kg.

Statistične metode ni mogoče uporabiti, saj ob časovnih točkah 36 in 48 ur ni bilo dovolj validiranih koncentracij ostankov. Odbor je presodil, da je v skladu s smernicami odbora CVMP o določanju karenc za užitna tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012) iz te študije ostankov, skladne z dobro laboratorijsko prakso, mogoče izpeljati karenc 48 ur, tj. 24 ur plus varnostna meja 30 % (na podlagi semikvantitativne analitične metode, v odsotnosti validiranih rezultatov v zadnjih časovnih točkah in z veliko variabilnostjo med posameznimi živalmi v časovni točki po 12 urah)³.

Odbor CVMP je preučil tudi dve dodatni študiji, vključeni v oceno MRL.

Ena študija je bila opravljena leta 1978 z zdravilom Lutalyse 5 mg/ml pri 12 zdravljenih živalih (4 živali/zdravljeno skupino) in kontrolni skupini 6 živali. Dvanajst krav so zdravili z enkratno intramuskularno injekcijo v odmerku 25 mg dinoprostu.

Živali so zaklali 24, 48 in 72 ur po zdravljenju, injekcijska mesta (100 g) pa so analizirali z metodo RIA. 24 ur po injiciranju PGF_{2α} so bile količine ostankov na injekcijskih mestih v razponu 6,1–198,1 µg/kg (skupina z zdravilom Lutalyse) in 1,2–2,9 µg/kg (kontrolna skupina), kar kaže na pomembno variabilnost med posamezniki. Količina ostankov na injekcijskem mestu se je vrnila na izhodiščno vrednost do 48 ur po injiciranju.

Pri eni živali je bila količina ostankov na injekcijskem mestu 24 ur po dajanju 198,1 µg/kg, zato bi uživanje injekcijskega mesta te živali preseglo največjo dopustno raven 167 µg/kg. 48 ur po dajanju je bila količina ostankov pri vseh štirih živalih manjša od 167 µg/kg. V skladu s smernicami odbora CVMP o določanju karenc za užitna tkiva³ bi statistična metoda privedla do karence 38,25 ure, zaokroženo na 48 ur. Vendar homogenost variance ni dosežena, kar je pričakovano za ostanke na injekcijskem mestu v časovni točki, ki je tako blizu dajanju.

Odbor CVMP je presodil, da je ta študija ostankov podporna, vendar ne ključna, saj ima določene pomanjkljivosti (količina ostankov PGF_{2α} je bila merjena samo na injekcijskem mestu, vzorčenje injekcijskih mest ni v skladu s priporočili smernic VICH GL48² in stabilnost PGF_{2α} v zamrznjenih tkivnih

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

vzorcih pred analizo ni znana). Kljub temu je treba rezultate iz te študije, ki podpirajo karencu vsaj 48 ur, upoštevati pri določitvi karence.

Druga študija ostankov iz dokumentacije o MRL je bila opravljena leta 1979 z zdravilom Lutalyse 5 mg/ml. Šest krav so zdravili z enkratno intramuskularno injekcijo v odmerku 25 mg dinoprost. Živali so zaklali 24, 48 in 72 ur po zdravljenju, injekcijska mesta in mišice zunaj injekcijskih mest pa so analizirali z metodo RIA. Količina ostankov na injekcijskem mestu 24 ur po dajanju zdravila Lutalyse 5 mg/ml je bila pod največjo dopustno ravno 167 µg/kg.

Odbor CVMP je presodil, da je ta stara študija ostankov samo informativna, saj ima določene pomanjkljivosti, kot so število živali, vzorčenje injekcijskega mesta in stabilnost ostankov.

Določitev karence

Skupaj študije kažejo, da je količina ostankov na injekcijskem mestu v časovnih točkah pred 24 urami po zdravljenju večja od največje dopustne ravni 167 µg/kg. Nekatere študije poudarjajo pomembno variabilnost med posamezniki (1982, april 2009) pri absorpciji, porazdelitvi in izločanju učinkovine v obdobju do 48 ur po injiciranju. Po 24 urah je bila v vseh študijah količina ostankov pod največjo dopustno ravno 167 µg/, razen v študiji, opravljeni leta 1978, pri kateri je bila koncentracija po 24 urah po injiciranju v enem vzorcu 198,1 µg/kg, kar je višje od največje dopustne ravni. V analiziranih vzorcih 48 ur po zdravljenju je bila količina ostankov na injekcijskem mestu vedno pod to mejo.

Na podlagi ključne študije (ki so jo opravili leta 2007 in o njej poročali januarja 2009) in vseh drugih študij, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Zoetis, in dokumentacije o MRL je mogoče določiti karencu 48 ur. Ta predlog upošteva naslednja dejstva:

- v študiji, skladni z dobro laboratorijsko prakso, iz januarja 2009, ki jo je opravilo podjetje Zoetis, 24 ur po injiciranju niso opazili ostankov v količini nad mejo 167 µg/kg, izpeljano iz ADI;
- zaradi pomembne variabilnosti med posamezniki (študiji iz leta 1982 in aprila 2009) je potrebna varnostna meja 30 %;
- v eni študiji iz dokumentacije o MRL (1978) so našli eno žival s količino ostankov na injekcijskem mestu 24 ur po dajanju nad mejo 167 µg/kg, izpeljano iz ADI (s 198,1 µg/kg). V skladu s smernicami odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva³ bi alternativna metoda privedla do karence 48 ur plus varnostna meja, kar pomeni karencu 3 dni. Kljub temu pa je odbor CVMP presodil, da 48-urni karenci dodajanje takšne varnostne meje ni potrebno, saj je bila po 24 urah le ena vrednost tik nad mejo 167 µg/kg, absorpcijska razpolovna doba z injekcijskega mesta pa je približno 2 uri.

Poleg tega tako statistična metoda iz smernic odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva³, z določenimi omejitvami, in statistični pristop, ki se zgleduje po „metodi za varno koncentracijo na molžo (SCPM)“ in temelji na dopustni zgornji meji (UTL) 95/95, podpirata karencu 48 ur, če se uporabita pri rezultatih te študije;

- razpoložljive študije kažejo, da je količina ostankov na injekcijskem mestu po 48 urah precej pod mejo 167 µg/kg, po 10 in 12 urah pa so količine ostankov zelo spremenljive in presegajo največjo dopustno raven 167 µg/kg. Pristop UTL 95/95 (podoben statistični pristop kot pri metodi SCPM za mleko), uporabljen pri vseh študijah, je po 10 urah precej nad mejo 167 µg/kg (s 25 posameznimi vrednostmi ostankov po 10 urah). Pri poznejših časovnih točkah izračun UTL 95/95 nima moči, saj ni dovolj vrednosti ostankov, razpoložljivih na posamezno časovno točko.

Čeprav trometaminijev dinoprostat nima številčne vrednosti MRL, je odbor CVMP presodil, da je karenca potrebna, in sicer na podlagi podatkov iz predloženih študij ostankov ter v skladu s smernicami odbora CVMP o ostankih na injekcijskem mestu (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ in smernicami odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva³.

Odbor CVMP je priznal, da bi bilo uživanje injekcijskega mesta redko, saj so živali, zdravljenе z zdravilom Dinolytic/Lutalyse, namenjene razmnoževanju in se rutinsko ne pošiljajo v zakol. Nujni zakol v 3 urah po dajanju in sočasna nezgoda nista ocenjena kot realistična, vendar pa je možnost zakola po 12 do 24 urah v skladu z oddelkom 2.3.7.1 smernic VICH GL48² realistična v primeru nezgode med dajanjem/takoj po dajanju (najslabša možnost). Treba je opozoriti, da v številnih državah članicah govedo lahko zakolje veterinar na kmetiji zaradi nujnih razlogov. Poleg tega se ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo pri številnih živalih, kar povečuje verjetnost za morebitno zaužitje injekcijskih mest, ki vsebujejo ostanke PGF_{2α}.

Vrednost ADI temelji na materničnih krčih, ki so lahko zelo boleči in pomenijo potencialno resno tveganje (splavi in prezgodnja kotitev) skozi celotno brejost v primerih, ko je brejost že ogrožena zaradi prezgodnje kotitve.

Z upoštevanjem velike variabilnosti v absorpciji učinkovine, ki so jo opazili v različnih študijah o izločanju ostankov v nekaj urah po injiciranju, velikega števila letno zdravljenih živali in ker je treba preprečiti vsako tveganje za izpostavljenost potrošnika količinam ostankov nad varno koncentracijo, obstaja potreba po določitvi ustrezne karenc za preprečevanje morebitnih tveganj pri potrošnikih po peroralnem zaužitju tkiva injekcijskega mesta.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov za zdravila Dinolytic 12,5 mg in 5 mg/ml raztopine za injiciranje in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini ter njihova generična zdravila in priporoči ustrezne karenc za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri govedu v okviru napotitve ni bila posebej ocenjena, se šteje, da so ocenjevana zdravila za uporabo v veterinarski medicini zaradi svojih luteolitičnih učinkov učinkovita pri govedu pod pogojem, da je prisotno aktivno rumeno telesce. Priporočeni odmerek za vse indikacije pri govedu je 25 mg dinoprosta na žival.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti uporabnikov in tveganja za okolje pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali.

Ugotovljeno je bilo tveganje v zvezi z dolžino odobrenih karenc za govedo (meso in organi). Za nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini trenutna karenca morda ne zadošča, da bi se ostanki dinoprosta v užitnih tkivih znižali pod vzpostavljeno vrednost ADI, kar predstavlja tveganje za potrošnike po peroralnem zaužitju tkiva injekcijskega mesta goveda, zdravljenega s temi zdravili.

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

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Trometaminijev dinoprostat je odbor CVMP¹ že vrednotil in ocenjeno je bilo, da MRL ni potrebna, določena pa je bila vrednost ADI 0,83 µg/kg telesne mase (kar ustreza 50 µg pri osebi s telesno maso 60 kg).

Za zagotavljanje varnosti potrošnikov hrane in prehranskih izdelkov, pridobljenih iz živali, zdravljenih s temi zdravili, in za omogočanje izločanja ostankov trometaminijevega dinoprostata pod vrednost ADI je treba zagotoviti dovolj časa med zdravljenjem in zakolom.

Na podlagi študije o izločanju ostankov iz tkiv goveda je bilo za vsa zdravila mogoče za meso in organe goveda določiti 2-dnevno karenco. Ta karenca se šteje kot ustrezna za zagotovitev varnosti potrošnikov.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Po proučitvi razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP menil, da je treba zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov karenco za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, spremeniti, kot je predlagano.

Skupno razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila za uporabo v veterinarski medicini Dinolytic 12,5 mg/ml in 5 mg/ml raztopine za injiciranje in povezana imena ter njihova generična zdravila ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu ostaja pozitivno.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov je odbor CVMP menil, da je treba karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, spremeniti, da se zagotovi varnost potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila Dinolytic 12,5 mg/ml in 5 mg/ml raztopine za injiciranje in povezana imena ter njihova generična zdravila, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

**Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti
zdravila, označevanja in navodila za uporabo**

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.11 Karenca

Govedo:

Meso in organi: 2 dni.

Označevanje

8. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 2 dni.

Navodilo za uporabo

10. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 2 dni.