

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsvägar och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Belgien	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Belgien	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Belgien	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Bulgarien	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Bulgarien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Cypern	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Danmark	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Estland	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Estland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Finland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Finland	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Frankrike	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Frankrike	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST BOVIS 12,5 mg/ml Solution injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Frankrike	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Frankrike	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Förenade kungariket	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Förenade kungariket	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Förenade kungariket	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Förenade kungariket	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Grekland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Grekland	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Irland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Irland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Island	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Italien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Italien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Italien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Kroatien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Kroatien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Kroatien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Lettland	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Lettland	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Litauen	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Litauen	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Litauen	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Litauen	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulėms	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Luxemburg	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Luxemburg	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Luxemburg	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Nederländerna	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Nederländerna	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Nederländerna	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Nederländerna	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Norge	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Polen	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	ENZAPROST T 5 mg/ml Solução injectável para bovinos e suínos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Portugal	Ceva Saúde Animal Rua Dr. António Loureiro Borges, 9/9A - 9ºA, Miraflores, 1495-131 Algés – Portugal	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	DINOLYTIC 5 mg/ml Solução injectável para bovinos, suínos e equinos	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Rumänien	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Rumänien	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Slovakien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Slovakien	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekčný roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Slovakien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Slovenien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Slovenien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Slovenien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Spanien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Spanien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Spanien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Sverige	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolytic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Sverige	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tjeckien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tjeckien	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tjeckien	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tyskland	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Tyskland	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Ungern	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Medlemsstat EU/EES	innehavare av godkännanden för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Ungern	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Ungern	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Österrike	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Österrike	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt
Österrike	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	Injektionsvätska, lösning	Nötkreatur	Intramuskulärt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Dinolytic 12,5 mg/ml och 5 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn samt generiska produkter av dessa (se bilaga I)

1. Inledning

De veterinärmedicinska läkemedlen Dinolytic och associerade namn samt generiska produkter av dessa är injektionsvätskor, lösning innehållande 12,5 respektive 5 mg dinoprost (som dinoprosttrometamin) per ml. Dinoprosttrometamin är en syntetisk analog till prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) som ges till nötkreatur för sin luteolytiska och/eller oxytociska effekt. Denna substans är endast effektiv om en aktiv corpus luteum finns.

För nötkreatur är den rekommenderade dosen för alla indikationer 25 mg dinoprost per djur (motsvarande 2 ml av läkemedlen med 12,5 mg/ml och 5 ml av läkemedlen med 5 mg/ml).

En ansökan lämnades in enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, dvs. en generisk ansökan om godkännande för försäljning inom ramen för det decentraliserade förfarandet för det veterinärmedicinska läkemedlet Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml injektionsvätska, lösning, med Nederländerna som referensmedlemsstat (NL/V/0256/001/DC). Referensläkemedlet är Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, som marknadsförs av Zoetis och har godkänts genom ett nationellt förfarande i olika medlemsstater sedan 2015, som en utökning av produktlinjen från den ursprungliga fullständiga dokumentationen för Dinolytic-läkemedel som registrerats med styrkan 5 mg/ml sedan 1986.

Under ovannämnda decentraliserade förfarande invände Frankrike och andra medlemsstater mot karenstiden på noll dagar för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter) trots att bioekvivalens mellan Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml, injektionsvätska, lösning godtogs. Den aktiva substansen dinoprosttrometamin har statusen "inget gränsvärde för högsta tillåtna resthalt (MRL-värde) krävs", men ett acceptabelt dagligt intag (ADI) på 0,83 µg dinoprost per kg kroppsvikt (motsvarande 50 µg för en person som väger 60 kg) har tidigare fastställts av CVMP¹. Med tanke på förbrukningen av 0,3 kg muskel (injektionsställe) motsvarar detta en maximal tillåten nivå på 167 µg/kg muskel. Resthalter över den maximala tillåtna nivån observerades i en studie av resthaltseliminering 24 timmar efter behandling. Frankrike ansåg att den sammanlagda information som finns tillgänglig visar att en karenstid på noll dagar kanske inte är tillräcklig för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Det har dessutom noterats att för veterinärmedicinska läkemedel med samma styrka (12,5 mg/ml och 5 mg/ml) och samma innehavare av godkännande för försäljning, Zoetis, har medlemsstater i EU fastställt olika karenstider för kött och slaktbiprodukter av nötkreatur, dvs. mellan noll och tre dagar.

Frankrike ansåg att det ligger i unionens intresse för att skydda konsumenternas säkerhet att se över om karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur är adekvata och hänsköt ärendet till kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP).

Därför inledde Frankrike den 3 september 2019 ett förfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för de veterinärmedicinska läkemedlen Dinolytic och associerade namn samt generiska produkter av dessa, innehållande 12,5 mg och 5 mg dinoprost per ml, i form av injektionsvätskor, lösning, för intramuskulär användning på nötkreatur. CVMP ombads gå igenom alla tillgängliga data om resthaltseliminering och rekommendera karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

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

2. Diskussion om tillgängliga data

Data tillhandahållna av innehavaren av godkännande för försäljning

Sammansättningen av de läkemedel som använts i de olika studier som genomförts av Zoetis har tillhandahållits, liksom sammansättningen av de läkemedel som registrerats av Ceva Santé Animale. Läkemedelsformerna är mycket likartade, och CVMP ansåg att en gemensam karenstid kunde vara tillämplig för alla veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av detta hänskjutningsförfarande.

Sju studier av resthalter i nötkreatur insändes till kommittén. Två av dessa var genomförda med en lösning av radioaktivt märkt dinoprost ($\text{PGF}_{2\alpha}$). Fem studier var genomförda med Lutalyse 5 mg/ml, som är samma produkt som Dinolytic 5 mg/ml, och två av dessa uppfyllde kraven på god laboratoriesed (GLP).

Fem studier genomfördes före 1982 och två studier som uppfyllde GLP-kraven genomfördes 2007 och 2009 (båda rapporterade 2009).

Dinoprosttrometamin administrerades intramuskulärt med 25 mg per djur (den rekommenderade dosen), förutom i de två studier som gjordes med radioaktivt märkt dinoprosttrometamin och endast ansågs vara informativa.

Resthalter av dinoprosttrometamin mättes antingen med hjälp av radioaktivitet (2 studier, 1976 och 1977), med radioimmunologisk analys (RIA) (3 studier, 1978, 1979 och 1982), med enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) (1 studie, genomförd 2007 och rapporterad i januari 2009) eller med vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS) (1 studie, april 2009).

Dessutom inlämnades en bioekvivalensstudie in vivo som uppfyllde GLP-kraven, genomförd med Lutalyse 5 mg/ml och Lutalyse 12,5 mg/ml, och en toleransstudie som uppfyllde GLP-kraven, genomförd med Lutalyse 12,5 mg/ml. I båda studierna administrerades en dos på 25 mg dinoprost intramuskulärt.

MRL-status

Eftersom den aktiva substansen dinoprosttrometamin har statusen "inget MRL-gränsvärde krävs" används ADI-värdet som referensvärde. Ett ADI på 0,83 µg per kg kroppsvikt (motsvarande 50 µg för en person som väger 60 kg) fastställdes av CVMP¹.

Enligt CVMP:s sammanfattande rapport om MRL¹ har dinoprosttrometamin en mycket kort halveringstid på några minuter, har eliminerats nästan helt efter en eller två passager genom levern och/eller lungorna, och ingen ackumulering av dinoprost eller rester av dinoprost har upptäckts i blod efter upprepad daglig injektion hos nötkreatur. Därför tas hänsyn endast till vävnad vid injektionsstället vid bedömning av karenstiden.

För fastställande av karenstiden sattes en gräns på 167 µg/kg vävnad på injektionsstället baserat på ett ADI på 50 µg per person per dag och ett intag av 300 g vävnad från injektionsstället ($50 \mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Data om resthaltseliminering i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur

Innehavaren av godkännandet för försäljning Zoetis tillhandahöll två resthaltsstudier som inte uppfyllde GLP-kraven och som hade genomförts med en lösning av ^3H - $\text{PGF}_{2\alpha}$, den ena 1976 och den andra 1977. I båda studierna administrerades läkemedlet två gånger intramuskulärt till en ko vid doser något under den rekommenderade dosen (25 mg per djur) med 11 dagars mellanrum.

CVMP ansåg att dessa två gamla resthaltsstudier endast var informativa, eftersom de inte hade genomförts i enlighet med gällande standarder och var bristfälligt rapporterade.

Zoetis inlämnade även en studie av resthaltseliminering, genomförd 1982 med produkten Pronalgon F, injektionsvätska, lösning för djur², vilken motsvarar Lutalyse 5 mg/ml enligt innehavaren av godkännandet för försäljning.

Tolv djur behandlades med en intramuskulär injektion vid en dos på 25 mg PGF_{2α} och slaktades 12, 24, 48 eller 72 timmar efter behandlingen. Muskel, lever, njurar, fett, tunntarm, hjärta och injektionsställe analyserades med en RIA-metod. I de åtliga vävnaderna var PGF_{2α}-resthalterna högst vid injektionsstället 12 timmar efter behandling och låg över den maximala tillåtna nivån på 167 µg/kg. Efter 24 timmar var PGF_{2α}-resthalterna vid injektionsstället lägre än 167 µg/kg hos varje enskilt djur.

CVMP ansåg inte att det gick att fastställa en tillförlitlig karenstid baserat på denna studie av resthaltseliminering. Studien har vissa brister (GLP-status anges inte, antalet djur per slakttidpunkt och provtagningsförfarandena för injektionsställena följer inte rekommendationerna i VICH GL48², det är inte känt vare sig hur lång förvaringstiden före analys var eller hur stabilt PGF_{2α} var i de frysta vävnaderna). Studien är emellertid ändå ett stöd för att fastställa en karenstid eftersom den visar den generellt snabba elimineringen av resthalter och även den signifikanta variationen mellan individer när det gäller elimineringskinetik hos nötkreatur.

Två studier av resthaltseliminering som uppfyllde GLP-kraven inlämnades av Zoetis.

En av studierna genomfördes 2009 med ett inlägg för kontrollerad intravaginal läkemedelsfrisättning (CIDR) (1,94 g progesteron/produkt) och Lutalyse 5 mg/ml. Produkten administrerades med en intramuskulär injektion till 25 kor med dosen 25 mg PGF_{2α}. Av dessa 25 djur behandlades 13 med ett CIDR-inlägg 7 dagar före administrering av dinoprost.

Djuren slaktades ungefär 10 timmar efter att inlägget hade tagits ut och administreringen av dinoprost. Injektionsställena analyserades med en LC-MS-metod.

Ungefär 10 timmar efter PGF_{2α}-injektionen var resthalterna på injektionsställena högst variabla och i intervallet 2,29–497 µg/kg (CIDR + Lutalyse-gruppen) och 2,04–2620 µg/kg (Lutalyse-gruppen). Sammanfattningsvis låg PGF_{2α}-resthalterna på injektionsstället över den tillåtna nivån på 167 µg/kg hos 6 djur av 25.

CVMP betraktade denna studie som endast informativ, eftersom den har vissa brister. Provtagningen på injektionsstället följer inte rekommendationerna i VICH GL48². Vikten på kärnprover från injektionsstället följer visserligen riktlinjen, men omgivande vävnad ± 300 g samlades inte in. Därför går det inte att säkerställa att de insamlade vävnadsproverna representerar prover från det område där de maximala koncentrationerna av resthalter föreligger. Det är inte känt vare sig hur länge vävnadsproverna förvarades eller hur stabilt PGF_{2α} är i frysta vävnadsprover. Vid tidpunkten för slakt (10 timmar) var dessutom vissa resthalter högre än den maximala tillåtna nivån på 167 µg/kg och därmed kan ingen tillförlitlig slutsats om karenstiden dras utifrån denna studie. Den visar emellertid den signifikanta variationen mellan individer när det gäller resthaltselimineringen på injektionsstället.

En annan studie av resthaltseliminering som uppfyllde GLP-kraven genomfördes med Lutalyse 5 mg/ml 2007 och rapporterades i januari 2009. Tolv kor delades in i tre grupper med fyra djur i varje grupp och behandlades med två intramuskulära injektioner med dosen 25 mg PGF_{2α} med 12 timmars mellanrum. Djuren fick dubbelt så mycket som den rekommenderade dosen. Detta förväntas inte påverka elimineringsresultaten på injektionsstället, vilket är syftet med studien. Djuren i grupperna T01, T02 och T03 slaktades 24 timmar, 48 timmar respektive 72 timmar efter den första injektionen och injektionsställena samlades in för analys. Data erhöles vid 12 timmar och 24 timmar efter behandling för T01, vid 36 timmar och 48 timmar efter behandling för T02 samt vid 60 timmar och 72

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](#)

timmar efter behandling för T03. En validerad ELISA-metod användes för att fastställa koncentrationen av PGF_{2α} på injektionsstället och i den direkt omgivande vävnaden. Vikterna på proverna från injektionsställena är i linje med rekommendationerna i VICH GL48². Alla enskilda analyskörningar uppfyllde inte helt de valideringskriterier som anges i protokollet med avseende på noggrannhet och precision. Tillräckliga data erhöles dock från godkända körningar för att det skulle gå att definiera elimineringsprofilen för PGF_{2α} på injektionsstället.

Baserat på validerade resultat låg PGF_{2α}-resthalterna högre än den maximala tillåtna nivån på 167 µg/kg efter 12 timmar på 2 injektionsställena av 4 (245 och 647 µg/kg). Efter 24 timmar låg PGF_{2α}-resthalterna (8,01, 9,36, 12,6 och 17,5 µg/kg) hos alla fyra djuren under denna gräns. Efter 36 och 48 timmar validerades endast ett PGF_{2α}-resthaltsvärde per grupp och låg under 167 µg/kg. Även de andra icke-validerade resultaten låg under 167 µg/kg. Efter 60 timmar låg de 4 icke-validerade resultaten (max: 13,9 µg/kg) under 167 µg/kg. Sammanfattningsvis låg PGF_{2α}-resthalterna under den maximala tillåtna nivån på 167 µg/kg vid injektionsstället för första gången 24 timmar efter administreringen.

CVMP ansåg att denna studie är central för att fastställa en karenstid. Vissa brister (den aktiva substansens stabilitet i frysta prover, ingen analys av de flesta prover från djuren vid tidpunkter efter 24-timmarsproverna) ger dock anledning att ta hänsyn även till andra tillgängliga studier som uppvisar hög variation mellan individer och möjlighet att vissa enskilda prover innehåller resthalter över gränsen 167 µg/kg.

Den statistiska metoden går inte att använda för tidpunkterna 36 timmar och 48 timmar eftersom det inte fanns tillräckligt med validerade resthaltskoncentrationer. Kommittén ansåg att en karenstid på 48 timmar kunde härledas från denna studie som uppfyllde GLP-kraven, dvs. 24 timmar plus en säkerhetsperiod på 30 procent (baserat på den semikvantitativa analysmetoden, med avsaknad av validerade resultat för de sista tidpunkterna och hög variation mellan enskilda djur vid tidpunkten 12 timmar), i enlighet med CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstid för ätliga vävnader (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

CVMP tog även hänsyn till ytterligare två studier som hade omfattats av MRL-bedömningen.

Den ena studien genomfördes 1978 med produkten Lutalyse 5 mg/ml med 12 behandlade djur (4 djur/behandlad grupp) och en kontrollgrupp med 6 djur. Tolv kor behandlades med en intramuskulär injektion med dosen 25 mg dinoprost.

Djuren slaktades 24, 48 och 72 timmar efter behandlingen och injektionsstället (100 g) analyserades med RIA. 24 timmar efter PGF_{2α}-injektionen låg resthalterna på injektionsstället i intervallet 6,1–198,1 µg/kg (Lutalyse-gruppen) och 1,2–2,9 µg/kg (kontrollgruppen), vilket visar den signifikanta variationen mellan individer. Resthalterna vid injektionsställena hade återgått till den ursprungliga nivån 48 timmar efter injektionen.

Hos ett djur var resthalten vid injektionsstället 24 timmar efter administrering 198,1 µg/kg, vilket innebär att intag av ett injektionsställe från det djuret skulle ha överskridit den maximala tillåtna nivån 167 µg/kg. 48 timmar efter administreringen låg resthalterna hos alla 4 djuren under 167 µg/kg. Enligt CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstider för ätliga vävnader³ skulle den statistiska metoden leda till en karenstid på 38,25 timmar, avrundat till 48 timmar. Homoskedasticiteten uppfylls emellertid inte, vilket förväntas för resthalter från injektion efter en tidpunkt så nära administreringen.

CVMP ansåg att denna resthaltsstudie är stödjande men ingen huvudstudie eftersom den har vissa brister (PGF_{2α}-resthalterna mättes endast vid injektionsstället, provtagningen av injektionsstället följer inte rekommendationerna i VICH GL48² och det är inte känt hur stabilt PGF_{2α} var i de frysta

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

vävnadsproverna före analys). Resultaten från denna studie ger ändå stöd för att minst 48 timmar bör övervägas vid fastställande av karenstiden.

Den andra resthaltsstudien som hämtades från MRL-dokumentationen genomfördes 1979 med Lutalyse 5 mg/ml. Sex kor behandlades med en intramuskulär injektion med dosen 25 mg dinoprost. Djuren slaktades 24, 48 och 72 timmar efter behandlingen och injektionsställen och muskelvävnad från icke-injektionsställen analyserades med RIA. 24 timmar efter administreringen av Lutalyse 5 mg/ml låg resthalten på injektionsstället under den maximala tillåtna nivån 167 µg/kg.

CVMP ansåg att denna gamla resthaltsstudie endast är informativ, eftersom den har vissa brister. Bland annat antalet djur, provtagningen av injektionsstället och resthalternas stabilitet.

Fastställande av karenstid

Sammantaget visar studier att resthalter vid injektionsstället är högre än den maximala tillåtna nivån 167 µg/kg vid tidpunkter före 24 timmar efter behandling. Vissa studier visar på en signifikant variation mellan individer (1982, april 2009) med avseende på upptag, distribution och eliminering av den aktiva substansen under upp till 48 timmar efter injektion. Vid 24 timmar låg resthalterna under den maximala tillåtna nivån 167 µg/kg i alla studier, förutom en studie som genomfördes 1978 där ett prov visade en koncentration på 198,1 µg/kg, det vill säga högre än den maximala tillåtna gränsen vid 24 timmar efter injektion. I prover analyserade vid 48 timmar efter behandling låg resthalterna vid injektionsstället alltid under denna gräns.

Baserat på huvudstudien (genomförd 2007 och rapporterad i januari 2009) och övriga studier som inlämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning Zoetis samt studier hämtade från MRL-dokumentationen, kunde en karenstid på 48 timmar fastställas. Detta förslag tar hänsyn till följande:

- I studien från januari 2009 som uppfyller GLP-kraven som genomfördes av Zoetis observerades inga resthalter över gränsen på 167 µg/kg härledd från ADI från 24 timmar efter injektion.
- En säkerhetsperiod på 30 % krävs på grund av den signifikanta variationen mellan individer (studier 1982 och i april 2009).
- I en studie från MRL-dokumentationen (1978) hittades ett djur med resthalter vid injektionsstället som låg över gränsen på 167 µg/kg härledd från ADI (på 198,1 µg/kg) 24 timmar efter administrering. Enligt CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstider för ätliga vävnader³ skulle den alternativa metoden leda till en karenstid på 48 timmar plus en säkerhetsperiod, vilket skulle ge en karenstid på 3 dagar. CVMP ansåg ändå att en sådan säkerhetsperiod inte är behövt läggas till karenstiden på 48 timmar eftersom endast ett värde låg precis över gränsen på 167 µg/kg vid 24 timmar och halveringstiden för upptag från injektionsstället är ungefär 2 timmar.

Vidare ger både den statistiska metoden från CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstid för ätliga vävnader³, med vissa gränser, och en statistisk strategi inspirerad av metoden "säker koncentration per mjölkning (SCPM)" och baserad på den övre tolererbara gränsen (UTL) vid 95/95, stöd för en karenstid på 48 timmar vid tillämpning på resultaten från denna studie.

- De tillgängliga studierna visar att resthalterna på injektionsstället vid 48 timmar ligger långt under gränsen på 167 µg/kg medan de vid 10 och 12 timmar är högst variabla och överstiger den maximala tillåtna nivån 167 µg/kg. UTL vid 95/95 (likartad statistisk strategi som för SCPM-metoden för mjölk) tillämpad på alla studier ligger till stor del över gränsen 167 µg/kg vid 10 timmar (med 25 individuella resthaltsvärden vid 10 timmar). För de senare tidpunkterna saknar UTL 95/95-beräkningen statistisk kraft eftersom det inte finns tillräckligt med resthaltsvärden per tidpunkt.

Även om det inte finns något numeriskt MRL för dinoprosttrometamin ansåg CVMP att en karenstid behövs, baserat på data från inlämnade resthaltsstudier och i linje med CVMP-riktlinjen för resthalter på injektionsstället (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ och CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstider för ätliga vävnader³.

CVMP bekräftade att konsumtion av ett injektionsställe skulle vara en sällsynt händelse eftersom djur som behandlats med Dinolytic/Lutalyse är avsedda för avel och inte rutinmässigt skickas till slakt. Nödslakt inom 3 timmar efter administrering och en samtidig olyckshändelse anses inte sannolikt, men möjligheten till slakt vid 12 till 24 timmar, enligt VICH GL48² avsnitt 2.3.7.1, är realistiskt vid en olycka under/omedelbart efter administrering (värsta fall). Det ska noteras att nötkreatur i ett antal medlemsstater kan nödslaktas av veterinären på gården. Vidare används dessa veterinärmedicinska läkemedel på ett stort antal djur, vilket ökar sannolikheten för att injektionsställen som innehåller PGF_{2α}-resthalter kan konsumeras.

ADI bygger på livmodersammandragningar, vilket kan vara mycket smärtsamt och en potentiellt allvarlig risk (missfall och för tidig födsel) under hela graviditeten i de fall där det redan finns risk för för tidig födsel.

Med tanke på den höga variationen i upptaget av aktiv substans som observerats i de olika studierna av resthaltseliminering under de tidiga timmarna efter injektion, det stora antalet djur som behandlas varje år och eftersom varje risk för exponering av konsumenten för resthaltsnivåer över den säkra koncentrationen måste förhindras, behöver en lämplig karenstid fastställas för att förhindra eventuella risker för konsumenterna efter konsumtion av vävnad från injektionsställen.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

CVMP ombads granska alla tillgängliga data om resthaltseliminering för det veterinärmedicinska läkemedlet Dinolytic 12,5 mg och 5 mg injektionsvätska, lösning och associerade namn samt generiska produkter av dessa, för att rekommendera lämpliga karenstider för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

Nyttobedömning

Även om de berörda produkternas effekt på nötkreatur inte har utvärderats specifikt under detta hänskjutningsförfarande, anses de utvärderade veterinärmedicinska produkterna vara effektiva på nötkreatur för sin luteolytiska effekt, förutsatt att en aktiv corpus luteum föreligger. Den rekommenderade dosen för alla indikationer hos nötkreatur är 25 mg dinoprost per djur.

Riskbedömning

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande.

En risk har identifierats när det gäller längden på de tillåtna karenstiderna för nötkreatur (kött och slaktbiprodukter). För vissa veterinärmedicinska läkemedel kan den gällande karenstiden vara otillräcklig för att resthalter av dinoprost ska sjunka under fastställt ADI i ätliga vävnader, vilket utgör en risk för konsumenter efter oralt intag av vävnad från injektionsstället från nötkreatur som behandlats med dessa läkemedel.

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

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Dinoprosttrometamin utvärderades tidigare av CVMP¹, och även om det inte ansågs att något MRL behövdes, fastställdes ett ADI på 0,83 µg/kg kroppsvikt (motsvarande 50 µg för en person som väger 60 kg).

För att säkerställa att livsmedel från djur som behandlats med dessa läkemedel är säkra för konsumenterna och för att resthalter av dinoprosttrometamin ska sjunka under ADI måste det gå tillräckligt lång tid mellan behandling och slakt.

Utifrån en farmaceutisk studie av resthaltseliminering i vävnader från nötkreatur kunde en karenstid för kött och slaktbiprodukter på 2 dagar fastställas för alla läkemedlen. Denna karenstid anses vara tillräcklig för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet

Med hänsyn till skälen för hänskjutningen och tillgängliga data anser CVMP att karenstiden för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur bör ändras som rekommenderat för att garantera konsumenternas säkerhet.

Det totala nytta-riskförhållandet för de veterinärmedicinska läkemedlen Dinolytic 12,5 mg/ml och 5 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn samt generiska produkter av dessa förblir därmed positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna i produktinformationen görs.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Baserat på de tillgängliga uppgifterna om resthaltseliminering fann CVMP att karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur bör ändras för att garantera konsumenternas säkerhet.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för de produkter som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Dinolytic 12,5 mg/ml och 5 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn samt generiska produkter av dessa i enlighet med bilaga I för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

**Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén,
märkningen och bipacksedeln**

Produktresumé

4.11 Karenstid(er)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 2 dagar.

Märkning

8. KARENSTID(ER)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 2 dagar.

Bipacksedel

10. KARENSTID(ER)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 2 dagar.