

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Injektionslösung für Rinder	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	Dinolytic 5 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Austria	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T 5 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Belgio	Ceva Santé 10 Avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Belgio	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Belgio	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26Б, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	Enzaprost bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	Ceva Animal Health Bulgaria Ltd str. Elemag 26B, app. 1, fl. 1 1113 Sofia Bulgaria	ENZAPROST T 5 mg/ml solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Cipro	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Croazia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Croazia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Croazia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Danimarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Danimarca	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 12.5 mg	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Estonia	Zoetis Belgium S.A. Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Estonia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Finlandia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Finlandia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Finlandia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Finlandia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finland	Dinolytic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Francia	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC 12,5 MG/ML Solution Injectable pour bovins	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Francia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Francia	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	DINOLYTIC	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Francia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ENZAPROST T	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Germania	Ceva Sante Animale 10 avenue de la Ballastiere F-33500 Libourne France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic Forte 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstr. 1 D-10785 Berlin Germany	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Germania	Ceva Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Enzaprost T	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Grecia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Enzaprost Bovis inj. Sol 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Grecia	Ceva Hellas LLC, 15, Agiou Nikolaou str. Alimos, 17455 Greece	Cevaprost 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Grecia	Zoetis Hellas S.A. Frangokklisias 7 151 25, Maroussi Attica Greece	Dinolytic Inj. Sol 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10 Cherrywood Business Park, Loughlinstown Co Dublin Ireland	Lutalyse	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost 5 mg/ml Solution for injection for cattle and pig	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Irlanda	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne, France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml Solution for Injection for Cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Lutalyse High Concentration 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Islanda	Ceva Santé Animale, 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, equini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	DINOLYTIC 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Bartolomeo Colleoni 15 20864 Agrate Brianza (MB) Italia	Enzaprost 5 mg/ml Soluzione iniettabile per bovini e suini	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Italia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lettonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 12,5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lettonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Dinolytic 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lettonia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lettonia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost 5 mg/ml šķīdums injekcijām	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lituania	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC 12,5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Lituania	Zoetis Belgium S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	DINOLYTIC, 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams, arkliams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lituania	Ceva Sante Animale, 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lituania	Ceva Sante Animale Z.I. 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost 5 mg/ml injekcinis tirpalas galvijams ir kiaulēms	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lussemburgo	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lussemburgo	Zoetis Belgium s.a. Rue Laid Burniat, 1 B-1348 Louvain-La-Neuve Belgium	Dinolytic, 5 mg-ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Lussemburgo	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Norvegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Norvegia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne 33500 France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Paesi Bassi	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Paesi Bassi	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Paesi Bassi	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Paesi Bassi	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic Forte	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Polonia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o., Okrzei Street 1A 03-715 Warsaw Poland	ENZAPROST 5 mg/ml, roztór do wstrzykiwań dla bydła i świń	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warsaw Poland	Dinolytic	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Portogallo	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Portogallo	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Portogallo	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Regno Unito	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Regno Unito	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Regno Unito	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Repubblica ceca	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Repubblica ceca	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Repubblica ceca	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	ENZAPROST T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere, 33500 Libourne Gironde, France	Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Romania	Ceva Sante Animale, 10 Avenue De La Ballastiere 33500 Libourne Gironde France	Enzaprost T 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Romania	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Slovacchia	Zoetis Česká republika, s.r.o., náměstí 14. října 642/17, 150 00 Praha 5 Česká republika	Dinolytic 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Slovacchia	Ceva Animal Health Slovakia s.r.o., Račianska 153 Bratislava, 831 53 Slovakia	Enzaprost T 5 mg/ml injekční roztok	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovacchia	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Slovenia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500 France	Enzaprost Bovis 12.5 mg/ml solution for injection for cattle	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Slovenia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere Libourne, Gironde, 33500, France	Enzaprost 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Slovenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium	Dinolytic 5 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, konje in prašiče	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Spagna	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Spagna	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Spagna	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Svezia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolitic vet.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Svezia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost Bovis	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Svezia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 00330 Helsingfors Finland	Dinolitic® vet.	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Svezia	Ceva Santé Animale 10 avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	Enzaprost	Dinoprost	5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Ungheria	Zoetis Hungary Kft. 1123. Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Dinolytic injekció A.U.V.	Dinoprost	12.5 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Ungheria	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare
Ungheria	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	Soluzione iniettabile	Bovini	Intramuscolare

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sintesi generale della valutazione scientifica di Dinolytic 12,5 mg/ml e 5 mg/ml soluzioni iniettabili e denominazioni associate, e relativi prodotti generici (vedere Allegato I)

1. Introduzione

I medicinali veterinari Dinolytic e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, sono soluzioni iniettabili contenenti 12,5 mg e 5 mg di dinoprost (sotto forma di dinoprost trometamina) per ml. Dinoprost trometamina è un analogo sintetico della prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), utilizzato nei bovini per i suoi effetti luteolitici e/o ossitocici. Questa sostanza è efficace soltanto nel caso di un corpo luteo funzionale.

Nei bovini, la dose raccomandata per tutte le indicazioni è 25 mg di dinoprost per animale (equivalente a 2 ml di medicinali da 12,5 mg/ml e a 5 ml di medicinali da 5 mg/ml).

È stata presentata una domanda ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, ossia una domanda generica di autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito della procedura decentrata per il medicinale veterinario Enzaprost Bovis, soluzione iniettabile da 12,5 mg/ml per bovini, con i Paesi bassi in qualità di Stato membro di riferimento (NL/V/0256/001/DC). Il prodotto di riferimento è Dinolytic Hoge Concentratie 12,5 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, commercializzato da Zoetis e autorizzato con procedura nazionale in vari Stati membri dal 2015, come estensione di linea dei fascicoli originari completi relativi ai prodotti Dinolytic registrati con un dosaggio di 5 mg/ml dal 1986.

Nel corso della suddetta procedura decentrata, benché sia stata accettata la bioequivalenza tra Enzaprost Bovis 12,5 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e il prodotto di riferimento, la Francia e altri Stati membri hanno contestato il tempo di attesa di zero giorni per i bovini (carne e visceri). Il principio attivo dinoprost trometamina ha uno status di "limite massimo di residui (LMR) non richiesto", ma il CVMP¹ aveva precedentemente stabilito una dose giornaliera ammissibile (DGA) di 0,83 µg di dinoprost per kg di peso corporeo (pc) (equivalente a 50 µg per una persona di 60 kg). Considerando il consumo di 0,3 kg di muscolo (sito di iniezione), ciò corrisponde a un livello massimo consentito di 167 µg/kg per muscolo. In uno studio sulla deplezione dei residui sono stati riscontrati livelli di residui superiori al livello massimo consentito 24 ore dopo il trattamento. La Francia ritiene che le informazioni generali disponibili dimostrino che un tempo di attesa di zero giorni potrebbe non essere sufficiente a garantire la sicurezza dei consumatori.

Inoltre, è stato rilevato che, per i medicinali veterinari di uguale dosaggio (12,5 mg/ml e 5 mg/ml) e dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Zoetis, gli Stati membri dell'UE hanno stabilito tempi di attesa diversi per carne e frattaglie di bovino, che variano tra zero e tre giorni.

Al fine di proteggere la sicurezza dei consumatori dell'Unione europea, la Francia ha ritenuto necessario riesaminare l'adeguatezza dei tempi di attesa per carne e visceri di bovino e ha rinviato la questione al comitato per i medicinali veterinari (CVMP).

Pertanto, il 3 settembre 2019 la Francia ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari Dinolytic e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, contenenti 12,5 mg e 5 mg di dinoprost per ml formulati come soluzioni iniettabili per uso intramuscolare nei bovini. Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione

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

dei residui e a fornire una raccomandazione sui tempi di attesa per carne e visceri provenienti da bovini trattati.

2. Discussione dei dati disponibili

Dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio

È stata fornita la composizione dei prodotti utilizzati nei vari studi condotti da Zoetis, nonché la composizione dei prodotti registrati da Ceva Santé Animale. Data l'affinità delle formulazioni, il CVMP ha ritenuto di poter applicare un tempo di attesa comune a tutti i medicinali veterinari interessati dalla presente procedura di deferimento.

Sono stati messi a disposizione del comitato sette studi sui residui nei bovini: due studi sono stati condotti con una soluzione di dinoprost radiomarcato ($\text{PGF}_{2\alpha}$); cinque studi sono stati condotti con Lutalyse 5 mg/ml, prodotto equivalente a Dinolytic 5 mg/ml, due dei quali in conformità alle buone pratiche di laboratorio (BPL).

Cinque studi sono stati condotti prima del 1982 e due studi, conformi alle BPL (entrambi presentati nel 2009) sono stati condotti nel 2007 e nel 2009.

Fatta eccezione per i 2 studi con dinoprost trometamina radiomarcato, a cui è stato dato un valore unicamente informativo, dinoprost trometamina è stato somministrato per via intramuscolare alla dose di 25 mg per animale (dose raccomandata).

I residui di dinoprost trometamina sono stati misurati mediante radioattività (2 studi, 1976 e 1977), dosaggio radioimmunologico (RIA) (3 studi, 1978, 1979 e 1982), saggio immunoenzimatico (ELISA) (1 studio condotto nel 2007 e presentato a gennaio 2009) oppure mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS) (1 studio, aprile 2009).

Inoltre, sono stati forniti uno studio di bioequivalenza *in vivo* conforme alle BPL condotto con Lutalyse 5 mg/ml e Lutalyse 12,5 mg/ml, e uno studio di tolleranza, conforme alle BPL, condotto con Lutalyse 12,5 mg/ml. In entrambi gli studi è stata somministrata una dose di 25 mg di dinoprost per via intramuscolare.

Status di LMR

Poiché il principio attivo dinoprost trometamina ha uno status "LMR non richiesto", come valore di riferimento si utilizza il valore della DGA. Il CVMP ha stabilito una DGA di 0,83 μg per kg di pc (corrispondenti a 50 μg per una persona del peso di 60 kg)¹.

Secondo una relazione di sintesi sugli LMR del CVMP¹, dinoprost trometamina ha un'emivita estremamente breve di soli pochi minuti, viene quasi completamente eliminato dopo uno o due passaggi attraverso il fegato e/o i polmoni e, dopo iniezioni giornaliere ripetute nei bovini, non è stato rilevato alcun accumulo di dinoprost o dei relativi residui nel sangue. Pertanto, nella valutazione del tempo di attesa si prende in considerazione solo il tessuto del sito di iniezione.

Per determinare i tempi di attesa, sulla base della DGA di 50 μg per persona al giorno e di un'assunzione di 300 g di tessuti del sito di iniezione, è stato fissato un limite per quest'ultimo di 167 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (50 $\mu\text{g}/0,3 \text{ kg} = 167 \mu\text{g}/\text{kg}$).

Dati sulla deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

Zoetis, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha fornito due studi sui residui, entrambi non conformi alle BPL, condotti rispettivamente nel 1976 e nel 1977, con una soluzione di ^3H - $\text{PGF}_{2\alpha}$. In entrambi gli studi, il medicinale è stato somministrato a una vacca per via intramuscolare

due volte, ad un intervallo di 11 giorni, a dosi leggermente inferiori alla dose raccomandata (25 mg per animale).

Il CVMP ha considerato questi due vecchi studi sui residui solo a titolo informativo, non essendo stati condotti in conformità agli standard attuali ed essendo scarsamente documentati.

Zoetis ha fornito anche uno studio sulla deplezione dei residui, condotto nel 1982 con il prodotto "Pronalgon F soluzione iniettabile per animali", che, secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, corrisponde a Lutalyse 5 mg/ml.

Dodici animali sono stati trattati con una singola iniezione intramuscolare di PGF_{2α} alla dose di 25 mg e macellati 12, 24, 48 e 72 ore dopo il trattamento. Muscoli, fegato, reni, grasso, intestino tenue, cuore e sito di iniezione sono stati analizzati con il metodo RIA. I livelli di residui di PGF_{2α} più elevati, tra i tessuti commestibili, sono stati riscontrati nel sito dell'iniezione, 12 ore dopo il trattamento e sono risultati superiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg. Dopo 24 ore, in tutti i singoli animali, i residui di PGF_{2α} nel sito di iniezione erano inferiori a questo limite di 167 µg/kg.

Il CVMP ha ritenuto di non poter stabilire un tempo di attesa affidabile sulla base di questo studio sulla deplezione dei residui. Lo studio presenta alcune lacune (la mancata indicazione di conformità alle BPL, il numero di animali per punto temporale di macellazione e le procedure di campionamento dei siti di iniezione non seguono le raccomandazioni del VICH GL48², non sono note la durata di conservazione prima dell'analisi e la stabilità di PGF_{2α} nei campioni di tessuti congelati). Tuttavia, questo studio mantiene un ruolo di supporto nella determinazione di un tempo di attesa in quanto dimostra la rapida deplezione generale dei residui nonché la significativa variabilità interindividuale nella cinetica di deplezione nei bovini.

Zoetis ha fornito due studi di deplezione dei residui eseguiti in conformità alle BPL.

Uno di questi studi è stato condotto nel 2009 con un dispositivo a rilascio controllato di farmaco intravaginale (CIDR) (1,94 g di progesterone/dispositivo) e Lutalyse 5 mg/ml. Il prodotto è stato somministrato a 25 vacche con una singola iniezione intramuscolare di PGF_{2α} alla dose di 25 mg. Sette giorni prima della somministrazione di dinoprost, 13 animali su 25 sono stati trattati mediante il dispositivo CIDR.

Gli animali sono stati macellati all'incirca 10 ore dopo la rimozione del dispositivo CIDR e la somministrazione di dinoprost. I siti di iniezione sono stati analizzati con il metodo LC-MS.

Dopo circa 10 ore dall'iniezione di PGF_{2α}, i residui nei siti di iniezione erano molto variabili e compresi tra 2,29 e 497 µg/kg (gruppo CIDR + Lutalyse) e tra 2,04 e 2620 µg/kg (gruppo Lutalyse). In conclusione, 10 ore dopo la somministrazione, i residui di PGF_{2α} nel sito di iniezione erano superiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg, in 6 animali su 25.

Il CVMP ha dato a questo studio un mero valore informativo, in quanto presenta alcune lacune. Il campionamento del sito di iniezione non è in sintonia con le raccomandazioni del VICH GL48². Sebbene il peso dei campioni interni al sito di iniezione sia conforme alle linee guida, non sono stati prelevati tessuti circostanti di peso ± 300 g, pertanto, non si può garantire che i campioni prelevati rappresentino campioni tissutali della zona contenente le concentrazioni massime di residui. Non sono note la durata di conservazione dei campioni tissutali prima dell'analisi e la stabilità di PGF_{2α} nei campioni tissutali congelati. Inoltre, nell'unico punto temporale di macellazione (10 ore), i livelli di alcuni residui sono superiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg, pertanto, benché tale studio

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](#)

dimostri una significativa variabilità interindividuale nella deplezione dei residui nel sito di iniezione, non permette di desumere un tempo di attesa affidabile.

Un altro studio di deplezione dei residui con Lutalyse 5 mg/ml, eseguito in conformità alle BPL, è stato condotto nel 2007 e presentato nel gennaio 2009. Dodici vacche suddivise in 3 gruppi con 4 animali in ciascun gruppo sono state trattate con due iniezioni intramuscolari di PGF_{2α} a una dose di 25 mg, a 12 ore di distanza l'una dall'altra. Gli animali sono stati trattati con il doppio della dose raccomandata, che non dovrebbe influire sui risultati di deplezione nel sito di iniezione, che è lo scopo di questo studio. Gli animali dei gruppi T01, T02 e T03 sono stati macellati, rispettivamente, a 24 ore, 48 ore e 72 ore dopo la prima iniezione; entrambi i siti di iniezione sono stati prelevati per l'analisi. Di conseguenza, sono stati ricavati i dati a 12 e 24 ore dopo il trattamento per T01, a 36 e 48 ore dopo il trattamento per T02 e a 60 e 72 ore dopo il trattamento per T03. Per determinare la concentrazione di PGF_{2α} nel sito dell'iniezione e nel tessuto immediatamente circostante è stato usato un metodo ELISA convalidato. Il peso dei campioni nel sito di iniezione è in linea con le raccomandazioni espresse nel VICH GL48². Non tutti i singoli saggi effettuati soddisfacevano i criteri di convalida completi specificati nel protocollo per quanto riguarda l'accuratezza e la precisione; tuttavia, dai saggi accettati, sono stati ricavati dati sufficienti per definire il profilo di deplezione di PGF_{2α} nel sito di iniezione.

Sulla base di risultati convalidati, i residui di PGF_{2α} erano superiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg dopo 12 ore in 2 siti di iniezione su 4 (245 e 647 µg/kg). Dopo 24 ore, in tutti e quattro gli animali, i residui di PGF_{2α} (8,01; 9,36; 12,6 e 17,5 µg/kg) erano inferiori a tale limite. Dopo 36 e 48 ore, è stato convalidato solo un valore di residui di PGF_{2α} su 4 campioni per gruppo ed era inferiore a 167 µg/kg. Anche gli altri risultati non convalidati erano inferiori a 167 µg/kg. Dopo 60 ore, i 4 risultati non convalidati (massimo: 13,9 µg/kg) erano inferiori a 167 µg/kg. In conclusione, il primo momento in cui i residui di PGF_{2α} erano inferiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg nel sito di iniezione era 24 ore dopo la somministrazione.

Il CVMP ha ritenuto questo studio fondamentale per determinare un tempo di attesa. Tuttavia, alcune lacune (stabilità del principio attivo nei campioni congelati, assenza di analisi della maggior parte dei campioni di animali in punti temporali successivi ai campioni delle 24 ore) sollevano la necessità di prendere in considerazione anche gli altri studi disponibili, che indicano un'elevata variabilità interindividuale e la possibilità che alcuni singoli campioni contengano residui superiori alla soglia di 167 µg/kg.

Non è possibile utilizzare il metodo statistico in quanto nei punti temporali delle 36 e 48 ore, non vi erano sufficienti concentrazioni di residui convalidate. Il comitato ha ritenuto di poter desumere da questo studio sui residui, eseguito in conformità alle BPL, un tempo di attesa pari a 48 ore, ossia 24 ore più un intervallo di sicurezza del 30 % (sulla base del metodo analitico semiquantitativo, data la mancanza di risultati convalidati negli ultimi punti temporali e un'elevata variabilità nei singoli animali a 12 ore), in conformità alle linee guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili (EMA/CVMP/SWP/735325/2012)³.

Il CVMP ha preso in considerazione anche altri due studi che erano stati inclusi nella valutazione degli LMR.

Uno studio è stato condotto nel 1978 con il medicinale Lutalyse 5 mg/ml su dodici animali trattati (4 animali/gruppo di trattamento) e un gruppo di controllo composto da 6 animali. Dodici vacche sono state trattate con una singola iniezione intramuscolare di dinoprost a una dose di 25 mg.

Gli animali sono stati macellati 24, 48 e 72 ore dopo il trattamento e i siti di iniezione (100 g) sono stati analizzati utilizzando un dosaggio RIA. A 24 ore dall'iniezione di PGF_{2α}, i residui nei siti di iniezione erano compresi tra 6,1 e 198,1 µg/kg (gruppo Lutalyse) e tra 1,2 e 2,9 µg/kg (gruppo di controllo),

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

mostrando una significativa variabilità interindividuale. I residui nel sito di iniezione sono tornati al livello basale entro 48 ore dall'iniezione.

In un animale, il livello di residui nel sito di iniezione 24 ore dopo la somministrazione era pari a 198,1 µg/kg, pertanto, il consumo di un sito di iniezione proveniente da tale animale supererebbe il livello massimo consentito di 167 µg/kg. A 48 ore dalla somministrazione, i residui registrati in tutti i 4 animali erano inferiori a 167 µg/kg. Secondo le linee guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili³, il metodo statistico comporterebbe un tempo di attesa di 38,25 ore, arrotondato a 48 ore. Tuttavia, non è soddisfatta l'omogeneità delle varianze, conseguenza prevedibile per residui di iniezione in un punto temporale così vicino alla somministrazione.

Il CVMP ha ritenuto che questo studio sui residui abbia un valore di supporto, ma non fondamentale, in quanto presenta alcune lacune (i residui di PGF_{2α} sono stati misurati solo nel sito di iniezione, il campionamento del sito di iniezione non è conforme alle raccomandazioni del VICH GL48² e non è nota la stabilità di PGF_{2α} nei campioni tissutali congelati prima dell'analisi). Tuttavia, per determinare il tempo di attesa occorre prendere in considerazione i risultati di questo studio che corroborano un tempo di attesa di almeno 48 ore.

Il secondo studio sui residui tratto dalla documentazione sugli LMR è stato condotto nel 1979 con Lutalyse 5 mg/ml. Sei vacche sono state trattate con una singola iniezione intramuscolare di dinoprost alla dose di 25 mg. Gli animali sono stati macellati 24, 48 e 72 ore dopo il trattamento e sono stati analizzati, mediante RIA, sia i muscoli dei siti d'iniezione che quelli non interessati dall'iniezione. A 24 ore dalla somministrazione di Lutalyse 5 mg/ml, il livello di residui nel sito di iniezione era inferiore al livello massimo consentito di 167 µg/kg.

Il CVMP ritiene che questo vecchio studio sui residui abbia un valore unicamente informativo in quanto presenta alcune lacune quali il numero di animali, il campionamento del sito di iniezione e la stabilità dei residui.

Determinazione di un tempo di attesa

Nel complesso, gli studi dimostrano che, nei punti temporali precedenti alle 24 ore dopo il trattamento, i residui nel sito di iniezione risultano superiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg. Alcuni studi (1982, aprile 2009) evidenziano una significativa variabilità interindividuale nell'assorbimento, nella distribuzione e nella deplezione del principio attivo fino a 48 ore dopo l'iniezione. In tutti gli studi, a distanza di 24 ore, i residui risultavano inferiori al livello massimo consentito di 167 µg/kg, tranne in uno studio condotto nel 1978 in cui un campione aveva mostrato una concentrazione di 198,1 µg/kg, quindi superiore al limite massimo consentito a distanza di 24 ore dall'iniezione. Dai campioni analizzati a 48 ore dal trattamento, i residui nel sito di iniezione erano sempre al di sotto di questo limite.

Sulla base dello studio cardine (condotto nel 2007 e presentato nel gennaio 2009) e degli altri studi forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Zoetis, nonché di quelli tratti dalla documentazione sugli LMR, è stato possibile stabilire un tempo di attesa di 48 ore. La presente proposta prende in considerazione quanto segue:

- nello studio del gennaio 2009 condotto da Zoetis in conformità alle BPL, a distanza di 24 ore dall'iniezione non sono stati riscontrati residui al di sopra del limite di 167 µg/kg derivanti dalla DGA;
- in virtù della significativa variabilità interindividuale, è necessario un margine di sicurezza del 30 % (studi 1982 e aprile 2009);
- in uno studio tratto dalla documentazione sugli LMR (1978) è stato riscontrato un animale con residui nel sito di iniezione al di sopra del limite di 167 µg/kg derivanti dalla DGA (con 198,1 µg/kg) a 24 ore dalla somministrazione. Secondo le linee guida del CVMP sulla

determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili³, il metodo alternativo comporterebbe un tempo di attesa di 48 ore più un margine di sicurezza, traducendosi in un tempo di attesa di 3 giorni. Nonostante ciò, il CVMP non ha ritenuto necessario aggiungere il suddetto intervallo di sicurezza al tempo di attesa di 48 ore poiché, a distanza di 24 ore, solo un valore era leggermente al di sopra del limite di 167 µg/kg e l'emivita di assorbimento dal sito d'iniezione è di circa 2 ore.

Inoltre, sia il metodo statistico dalle linee guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili³, pur con alcuni limiti, sia un approccio statistico basato sul "metodo della concentrazione sicura per mungitura (*safe concentration per milking, SCPM*)" e sul limite superiore tollerabile (UTL) di 95/95, corroborano un tempo di attesa di 48 ore se applicati ai risultati di questo studio;

- gli studi disponibili evidenziano che i residui nel sito di iniezione a distanza di 48 ore sono ben al di sotto del limite di 167 µg/kg, laddove dopo 10 e 12 ore i residui sono estremamente variabili e superano il livello massimo consentito di 167 µg/kg;. L'UTL 95/95 (un approccio statistico simile a quello del metodo SCPM nel latte) applicato a tutti gli studi è ampiamente al di sopra del limite di 167 µg/kg a distanza di 10 ore (con 25 valori singoli dei residui a 10 ore). Per i successivi punti temporali, il calcolo dell'UTL 95/95 perde potere vista la carenza di valori dei residui disponibili sufficienti per ciascun punto temporale.

Sebbene dinoprost trometamina non abbia un LMR numerico, sulla base dei dati provenienti dagli studi forniti sui residui e conformi alla linea guida del CVMP sui residui nel sito di iniezione (EMA/CVMP/542/03-FINAL)⁴ e alla linea guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili³, il CVMP ha ritenuto che fosse necessario un tempo di attesa.

Il CVMP ha riconosciuto che il consumo di un sito di iniezione rappresenta una rara eventualità, in quanto gli animali trattati con Dinolytic/Lutalyse sono destinati alla riproduzione e, di norma, non sono inviati al macello. Sebbene la macellazione di emergenza entro 3 ore dalla somministrazione e un concomitante incidente non si ritengano un'eventualità realistica, la possibilità di macellare tra 12 e 24 ore dopo la somministrazione, secondo la sezione 2.3.7.1 del VICH GL48², in caso di incidente durante o subito dopo la somministrazione (caso peggiore), è realistica. Va rilevato che in alcuni Stati membri i bovini possono essere soppressi dal veterinario nell'allevamento per motivi di emergenza. Inoltre, questi medicinali veterinari vengono usati in un gran numero di animali, aumentando la probabilità di consumare carne da siti di iniezione contenenti residui di PGF_{2α}.

La DGA si basa sulle contrazioni uterine, che possono essere molto dolorose e rappresentare un potenziale rischio grave (aborto e parto prematuro) nell'intero corso della gravidanza laddove la stessa sia già a rischio di parto prematuro.

Tenendo conto dell'elevata variabilità nell'assorbimento del principio attivo osservata nelle prime ore successive all'iniezione nei vari studi di deplezione dei residui, dell'ingente numero di animali trattati ogni anno e della necessità di prevenire eventuali rischi di esposizione dei consumatori a livelli di residui superiori alla concentrazione sicura, è necessario definire un tempo di attesa appropriato per prevenire possibili rischi per i consumatori a seguito di assunzione orale del tessuto del sito di iniezione.

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

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Il CVMP è stato invitato a riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per i medicinali veterinari Dinolytic 12,5 mg e 5 mg soluzioni iniettabili e denominazioni associate, e relativi prodotti generici e a raccomandare adeguati tempi di attesa per carne e visceri provenienti da bovini trattati.

Valutazione del beneficio

Sebbene l'efficacia dei prodotti in questione nei bovini non sia stata valutata in modo specifico nell'ambito del presente deferimento, si ritiene che i prodotti in esame, in virtù dei loro effetti luteolitici, siano efficaci nei bovini in presenza di un corpo luteo funzionale. La dose raccomandata per tutte le indicazioni nei bovini è pari a 25 mg di dinoprost per animale.

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento.

È stato individuato un rischio che riguarda la durata dei tempi di attesa autorizzati per i bovini (carne e visceri). Per alcuni medicinali veterinari l'attuale periodo di attesa potrebbe non essere sufficiente per consentire ai residui di dinoprost di scendere al di sotto della DGA stabilita nei tessuti commestibili, comportando così un rischio per i consumatori a seguito di assunzione orale del tessuto del sito di iniezione dei bovini trattati con i suddetti prodotti.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Dinoprost trometamina era stato precedentemente valutato dal CVMP¹ e benché non fosse stato ritenuto necessario un LMR, è stata fissata una DGA di 0,83 µg/kg di peso corporeo (che corrisponde a 50 µg per una persona di 60 kg).

Per garantire la sicurezza dei consumatori di alimenti e prodotti alimentari provenienti da animali trattati con questi prodotti e la deplezione dei residui derivati da dinoprost trometamina a valori inferiori alla DGA, è necessario che trascorra un periodo di tempo sufficiente tra il trattamento e la macellazione.

Sulla base di studi sulla deplezione dei residui nei tessuti bovini, è stato possibile ricavare un tempo di attesa per la carne e i visceri di bovini di 2 giorni per tutti i prodotti. Si ritiene che questo tempo di attesa sia adeguato per garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati disponibili, il CVMP ha concluso che il tempo di attesa per carne e visceri provenienti da bovini trattati debba essere modificato come raccomandato per garantire la sicurezza dei consumatori.

Il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali veterinari Dinolytic 12,5 mg/ml e 5 mg/ml soluzioni iniettabili e denominazioni associate, e relativi prodotti generici rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per carne e visceri derivanti da bovini trattati debbano essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha considerato favorevole il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Dinolytic 12,5 mg/ml e 5 mg/ml soluzioni iniettabili e denominazioni associate, e relativi prodotti generici, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini:

Carne e visceri: 2 giorni.

Etichettatura

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 2 giorni.

Foglio illustrativo

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

Carne e visceri: 2 giorni.