

BILAG I

**LÆGEMIDLETS NAVN, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER, INDGIVELSESVej
OG INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

Medlemsstat	Ansøger eller indehaver af markedsførings-tilladelse	Lægemidlets særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej	Anbefalet dosis
Belgien, Tjekkiet, Danmark, Spanien, Finland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Norge, Polen og Slovakiet	Vetcare Ltd. P.O.Box 99 24101 Salo Finland	Dolovet vet 2,4 g	Pulver	Hver pose med 15 g pulver indeholder 2,4 g ketoprofen	Kvæg (voksne dyr med en vægt på ca. 600 kg).	Én pose a 15 g én gang dagligt i 1-3 dage. Pulveret blandes med vand, f.eks. i en flaske med ½ liter vand, omrystes grundigt og gives straks oralt til dyret.	Én pose a 15 g én gang dagligt i 1-3 dage. Denne dosis svarer til 4 mg ketoprofen pr. kg kropsvægt.
Østrig og Ungarn	Som ovenstående	Rifen 2,4 g	Som ovenstående	Som ovenstående	Som ovenstående	Som ovenstående	Som ovenstående

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Dolovet vet, 2,4 g oralt pulver, er et pulver, der leveres i poser a 15 g, hver indeholdende 2,4 g ketoprofen. I Finland er produktet godkendt til indikationen "behandling af feber og inflammation hos kvæg." Dette var også den ansøgte indikation ved indledningen af den gensidige anerkendelsesprocedure. Efter drøftelser i den veterinærmedicinske gruppe for fremme af gensidig anerkendelse (CMD(v)) blev den ansøgte indikation under den gensidige anerkendelsesprocedure ændret til "smertelindring (halten, abdominalsmerter) hos enkelt dyr".

Finland, der er referencemedlemsstaten for den gensidige anerkendelsesprocedure vedrørende Dolovet vet, 2,4 g oralt pulver, meddelte den 2. marts 2006 til EMEA, at der ikke var opnået enighed om produktet i den veterinærmedicinske gruppe for fremme af gensidig anerkendelse (CMD(v)). Sagen blev indbragt for CVMP i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer.

Begrundelsen herfor var, at de nationale kompetente myndigheder i Belgien og Norge fandt, at produktet kan udgøre en alvorlig risiko for dyrs sundhed, fordi dets virkning ikke er tilstrækkelig velunderbygget i ansøgningens dokumentation.

CVMP indledte på sit møde den 14.-16. marts 2006 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF, med senere ændringer, for Dolovet vet, 2,4 g oralt pulver. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at godtgøre indikation og dosering som drøftet under den seneste gensidige anerkendelsesprocedure. For at dokumentere virkningen blev indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden anmodet om at bevise sammenhængen mellem de farmakokinetiske undersøgelser og data fra den foretagne undersøgelse til bekræftelse af dosis. Besvarelserne blev indleveret til EMEA den 12. september 2006.

2. Diskussion

I sin besvarelse udbyggede ansøgeren ikke den prækliniske argumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelsen blev fremlagt under den gensidige anerkendelsesprocedure. Sammen med besvarelsen blev der imidlertid forelagt en undersøgelse til bekræftelse af dosis, som anses for at være af afgørende betydning for vurderingen af virkningen: "Dose confirmation of oral ketoprofen in endotoxin-induced mastitis in cows, Study 06-131-LC, August 7th, 2006". Denne undersøgelse var ikke til rådighed for CMD(v).

Undersøgelsen består i efterligning af en akut toksisk mastitis. 36 raske, lakterende køer blev provokeret ved infusion i den ene bagfjerding af endotoxin Bacto *E. coli* 026:B6 lipopolysaccharid B (LPS). To timer efter provokationen blev dyrene behandlet efter inddeling i følgende grupper: Gruppe A: saltvand, Gruppe B: ketoprofen 2 mg/kg oralt, Gruppe C: ketoprofen 4 mg/kg oralt, Gruppe D: ketoprofen 3 mg/kg intramuskulært. Dyrene blev overvåget for generaliserede og lokale kliniske tegn og mælkeproduktion, og der blev bestemt somatiske cellletal, thromboxan B₂ i mælk og plasma samt indholdet i serum af zink, calcium, magnesium og kobber.

Efter provokation og behandling var rektaltemperatur, vomkontraktioner og respirationsfrekvens betydeligt højere i ubehandlede end i behandlede dyr. Yverstørrelse, forringelse af mælkens udseende og smerter var ligeledes generelt højere i den ubehandlede gruppe. Mælkeydelsen faldt i alle grupper og steg efter provokationen lige meget i alle grupper. Det somatiske cellletal blev påvirket af provokationen med kun ringe forskel mellem grupperne.

Resultaterne var klart bedre for behandlede end ubehandlede dyr med hensyn til respirationsfrekvens, rektaltemperatur og vomkontraktioner.

Der var sammenhæng mellem yverstørrelsen i den inokulerede bagfjerding, smerte, registreret på en visuel analog skala (VAS) efter forudgående palpation, og forringelse af mælkens udseende

(mælkeproduktionen påvirkedes lige meget i alle grupper). Både smerte i den inficerede bagfjerding og øget størrelse er tegn på inflammation. At der i det hele taget rapporteres om forskel i yverets størrelse i den inokulerede bagfjerding under sådanne eksperimentelle forhold, er bemærkelsesværdigt. En ødemnedsettende virkning kræver sædvanlig vurdering gennem flere dage, og et NSAID kan anses for at have begrænset virkning her.

Koncentrationen af thromboxan blev målt både i mælk og plasma. I modsætning til, hvad der gør sig gældende for ketoprofen som injektion, er resultaterne for Dolovet ikke så "klare" for mælk som for plasma. Skønt ketoprofens virkninger ikke kun gælder thromboxan-aktiviteten (ketoprofen har også lipoxygenase-aktivitet), er thromboxan-aktiviteten en følsom parameter, ikke kun for bedømmelsen af inflammationen i denne eksperimentelle model, men også når det gælder muligheden for at ekstrapolere til feltbetingelser i et vist omfang.

Den statistiske rapport viser, at det med det anvendte antal dyr ikke kan fastslås, om der er ækvivalens (manglende forskel) mellem oral indgift af Dolovet indeholdende ketoprofen i en dosis af 4 mg/kg kropsvægt og intramuskulær injektion af Ketofen indeholdende ketoprofen i en dosis af 3 mg/kg. Men eftersom de farmakokinetiske data gav mulighed for at optimere dosis (så at den totale eksponering fra de to produkter var den samme), kan det konkluderes, at der foreligger en sammenhæng, der giver grundlag for, at den velunderbyggede anvendelse også anses for at gælde for Dolovet. Skønt de to produkters ækvivalens ikke er formelt godtgjort, svarer de til hinanden i virkning sammenlignet med placebo, hvad angår en række kritiske parametre, både kliniske og af anden art (thromboxan B2-indholdet i plasma). Hvis man accepterer, at der foreligger en sådan sammenhæng, bør de kliniske indikationer for Ketofen, der er dokumenteret i litteraturen, for en stor del også kunne gøres gældende for Dolovet. For ansøgninger for generiske produkter er der for eksempel etableret en præklinisk sammenhæng, der giver mulighed for ekstrapolation til feltbetingelser. Ved ansøgninger for generiske lægemidler skal deres bioækvivalens godtgøres. Når der er tale om veldokumenteret anvendelse, kan sammenhængen godtgøres på lidt mere tentativ måde. Det ville være uhensigtsmæssigt at indskrænke indikationerne for Dolovet til de her undersøgte (begrænsning af endotoksisk virkning ved mastitis).

3. Konklusion

Reduktion af pyreksi eller feber og lindring af inflammation anses for at være vigtige kliniske indikationer, som bør bibeholdes, da de er tilstrækkeligt veldokumenterede.

På grundlag af de forelagte oplysninger og den veldokumenterede anvendelse af ketoprofen finder CVMP følgende indikation for behørigt begrundet:

Reduktion af inflammation og feber hos enkeltdyr.

BILAG III
PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Dolovet Vet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 brev = 15 g oralt pulver indeholder

Aktivt indholdsstof:

Ketoprofen 2,4 g

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oralt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Kvæg (voksnet kvæg, som vejer ca. 600 kg).

4.2 Terapeutiske indikationer

Lindring af inflammation og feberreduktion hos individuelle dyr.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes til dyr, som er overfølsomme over for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Må ikke anvendes til dyr med gastrointestinale sår, alvorlig nyreinsufficiens, koagulationsforstyrrelser eller alvorlig hypovolæmi.

4.4 Særlige advarsler for hver dyreart

Ingen kendte.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Den anbefalede dosis og behandlingstid må ikke overskrides. Må ikke anvendes til dyr, som helt har mistet appetitten, da dette kan medføre utilstrækkelig absorption af ketoprofen.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personer med kendt overfølsomhed over for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) bør undgå kontakt med det veterinærmedicinske lægemiddel.

Hænderne bør vaskes efter håndtering af lægemidlet.

Utilsigtet indtagelse af et brev Dolovet Vet.-pulver (der svarer til 2400 mg ketoprofen) kan medføre en alvorlig forgiftning. Søg straks lægehjælp i sådanne tilfælde.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Ketoprofen kan give anledning til bivirkninger, som er karakteristiske for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. diaré, forårsaget af irritation og sår dannelse i mavetarmkanalen.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Der foreligger ingen oplysninger om teratogen eller embryotoksisk effekt hos forsøgsdyr ved den anbefalede ketoprofendosis. Der er ikke udført forsøg af denne type med kvæg. Når ketoprofen blev givet til forsøgsdyr lige før fødsel, sås forsinket fødselsinduktion. Derfor bør anvendelse af præparatet undgås til kvæg før kælvning.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) må ikke anvendes samtidig med præparatet og inden for 24 timer efter den sidste Dolovet Vet.-dosis, fordi stofferne kan konkurrere om proteinbinding, hvorved der kan opstå toksiske effekter. Samtidig brug af glukokortikoider kan forstærke bivirkninger fra mavetarmkanalen. Ved samtidig brug af loop-diuretika, f.eks. furosemid, kan virkningen af disse nedsættes.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til voksent kvæg med en vægt på ca. 600 kg: 1 brev à 15 g en gang dagligt i 1-3 dage. Dette svarer til 4 mg ketoprofen pr. kg. Pulveret blandes med vand, f.eks. i en flaske med ½ l vand, under kraftig omrystning, og indgives straks efter blanding oralt til et dyr.

4.10 Overdosering

Ketoprofen kan give bivirkningsreaktioner, som er karakteristiske for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. diaré, forårsaget af irritation og sår dannelse i mavetarmkanalen. Der er ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering behandles symptomatisk.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 1 døgn.

Mælk: 0 døgn.

5. FARMAKOLOGISKE OG FARMAKOKINETISKE OPLYSNINGER

ATCvet kode: QM 01 AE 03.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ketoprofen hører til gruppen af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) med antiinflammatorisk, antipyretisk og analgetisk effekt. Ketoprofens antiinflammatoriske virkning skyldes hæmning af enzymerne cyclooxygenase og lipooxygenase. Blokeringen af enzymet cyclooxygenase hæmmer dannelsen af mediatorerne for inflammation PGE₂ og PGI₂. Hæmningen af enzymet lipooxygenase reducerer syntesen af leukotriener. Ketoprofen hæmmer sekretionen af bradykinin, som er en kemisk mediator for smerte og inflammation. Det er dokumenteret, at ketoprofen stabiliserer lysosomernes cellemembraner. Det er påvist, at ketoprofen hæmmer dannelsen af tromboxan B₂, induceret af intravenøst indgivet E. coli endotoksin, hos kvæg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgift af den anbefalede dosis på 4 mg/kg til kvæg, før tildeling af kraftfoder, blev den højeste plasmakoncentration af ketoprofen (C_{\max} 3,9 µg/ml) opnået på ca. 2 timer. Variationen mellem de enkelte køer var 1-3 timer. Eliminationshalveringstiden var ca. 4,5 timer efter oral indgift. Koncentrationer over 0,1 µg/ml i plasma blev målt 24 timer efter indgift. Det er dokumenteret, at den antiinflammatoriske effekt i væv fortsætter, selv efter at plasmakoncentrationen er faldet. Biotilgængeligheden efter oral indgift er ca. 76%.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Maltodextrin
Carmellosenatrium

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballage

Breve af aluminium-laminat der indeholder 15 g, pakket i æske.
3 x 15 g.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Beholder og eventuelt restindhold tilbageleveres til apotek/leverandør eller til kommunal modtageordning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vetcare Oy
P.O. Box 99
FI-24101 Salo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[MT nr.]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Dato]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Dato]

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

B.

ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Papæske (med aluminium-laminat-breve)

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Dolovet Vet. 2,4 g oralt pulver
Ketoprofen

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Ketoprofen. 2,4 g, constit. q.s. ad 15 g.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oralt pulver.

4. PAKNINGSTØRRELSE

3 x 15 g

5. DYREARTER

Kvæg (voksent kvæg på ca. 600 kg)

6. INDIKATION(ER)

-

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Oral anvendelse til voksent kvæg på ca. 600 kg: 1 brev à 15 g en gang dagligt i 1-3 dage.
Dette svarer til 4 mg ketoprofen/kg.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Tilbageholdelsestid:
Slagtning: 1 døgn.
Mælk: 0 døgn.

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

UDL. D. {MM/ÅÅÅÅ}

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

-

**13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR
UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr – kræver recept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaver af markedsføringstilladelse: Vetcare Oy, P.O. Box 99, FI-24101 Salo, Finland

Fremstiller: Galena Oy, P.O. Box 1450, FI-70501 Kuopio, Finland

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER

MTnr 38443 DK

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

BLUE BOX INFORMATION DK:

Vnr 01 44 35

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Aluminium-laminat-breve

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Dolovet Vet. 2,4 g oralt pulver
Ketoprofen

2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

Ketoprofen 2,4 g.

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

15 g

4. INDGIVELSESVej

Oral anvendelse til voksent kvæg på ca. 600 kg: 1 brev à 15 g en gang dagligt i 1-3 dage.
Dette svarer til 4 mg ketoprofen/kg.

5. TILBAGEHOLDELSESTID

Slagtning: 1 døgn.
Mælk: 0 døgn.

6. BATCHNUMMER

Batch:

7. UDLØBSDATO

Exp:

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr (kvæg).

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Dolovet Vet. 2,4 g oralt pulver

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Vetcare Oy, P.O. Box 99, FI-24101 Salo, Finland.

Fremstiller af batchfrigivelse: Galena Oy, P.O. Box 1450, FI-70501 Kuopio, Finland.

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Dolovet Vet. 2,4 g oralt pulver
Ketoprofen

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

1 brev = 15 g indeholder ketoprofen 2,4 g og hjælpestoffer til 15 g.

4. INDIKATIONER

Lindring af inflammation og feberreduktion hos individuelle dyr.

5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke bruges til dyr med sår i mavearmkanalen eller alvorligt nedsat nyrefunktion, koagulationsforstyrrelser eller alvorlig væskemangel. Må ikke bruges til dyr, som er overfølsomme over for ketoprofen eller andre nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), som f.eks. acetylsalicylsyre eller flunixin.

Andre nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) må ikke bruges sammen med Dolovet Vet. og i op til 24 timer efter den sidste dosis af præparatet. Det skyldes, at stofferne kan konkurrere om binding til proteinstoffer, hvorved der kan opstå en forgiftning. Samtidig brug af glukokortikoider kan forstærke bivirkninger på mavearmkanalen. Ved samtidig brug af loop-diuretika (f.eks. furosemid) kan virkningen af dette vanddrivende lægemiddel nedsættes.

6. BIVIRKNINGER

Ketoprofen kan give bivirkninger, som er karakteristiske for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, f.eks. diaré, på grund af irritation og sår dannelse i mavearmkanalen. Hvis du bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes du kontakte din dyrlæge.

7. DYREARTER

Kvæg (voksnet kvæg, som vejer ca. 600 kg).

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ

Til voksent kvæg med en vægt på ca. 600 kg: 1 brev à 15 g en gang dagligt i 1-3 dage. Dette svarer til 4 mg ketoprofen pr. kg.
Indgivelsesvej: Oral anvendelse.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Pulveret blandes med vand, f.eks. i en flaske med ½ l vand, under kraftig omrystning. Indgives straks efter blanding gennem dyrets mund.

10. TILBAGEHOLDESESTID

Slagtning: 1 døgn.

Mælk: 0 døgn.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken og brevet.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Til den person, der håndterer lægemidlet:

Personer med kendt overfølsomhed over for nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) bør undgå kontakt med det veterinærmedicinske lægemiddel. Vask hænder efter håndtering af lægemidlet. Hvis en person ved et uheld indtager et brev Dolovet Vet. 2,4 g oralt pulver (der svarer til 2400 mg ketoprofen), kan det give en alvorlig forgiftning. Søg straks lægehjælp i sådanne tilfælde.

Vedrørende dyrearten:

Indledningen af kælvning kan forsinkes, når ketoprofen gives umiddelbart før kælvning. Derfor bør præparatet ikke bruges til kvæg lige før kælvning.

Må ikke bruges til dyr, som helt har mistet appetitten, da dette kan føre til utilstrækkelig optagelse af ketoprofen.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Beholder og eventuelt restindhold tilbageleveres til apotek/leverandør eller til kommunal modtageordning. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

MM/ÅÅÅÅ

15. ANDRE OPLYSNINGER

Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel.