

ANEXA I

**DENUMIRE, FORMĂ FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA PRODUSULUI MEDICINAL,
SPECII DE ANIMALE, CĂI DE ADMINISTRARE ȘI TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**

Stat Membru	Solicitantul sau titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată a produsului	Forma farmaceutică	Concentrație	Specii de animale	Frecvența și calea de administrare	Doza recomandată
Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Spania, Finlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Norvegia, Polonia și Slovacia	Vetcare Ltd. P.O.Box 99 24101 Salo Finlanda	Dolovet vet 2,4g	Pudră	2,4g ketoprofen per pliculeț de 15g pulbere	Bovine (animale adulte cu o greutate de aproximativ 600 kg).	Un pliculeț de 15g o dată pe zi timp de 1 - 3 zile. Pulberea trebuie să fie amestecată cu apă, de exemplu, într-o sticlă utilizând ½ litru de apă, se agită bine și se administrează imediat pe cale orală unui animal.	Un pliculeț de 15g o dată pe zi timp de 1 - 3 zile. Aceasta corespunde unei concentrații de 4mg ketoprofen per kg - greutate corporală.
Austria și Ungaria	Ca mai sus	Rifen 2,4g	Ca mai sus	Ca mai sus	Ca mai sus	Ca mai sus	Ca mai sus

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

1. Introducere și cadru general

Dolovet vet 2,4g pulbere - administrare orală se prezintă sub formă de săculețe de 15g, fiecare conținând 2,4g ketoprofen. În Finlanda produsul fost autorizat pentru indicația: „Tratament contra febrei și inflamației la bovine”. Aceasta este, de asemenea, indicația pentru care s-a depus cererea la începutul Procedurii de Recunoaștere Mutuală (MRP). În urma discuțiilor din cadrul CMD(v), indicația propusă a fost modificată în cursul MRP în: „Indicat în tratamentul afecțiunilor dureroase (claudicație, dureri abdominale) în cazul anumitor animale”.

Statul Membru de Referință pentru Procedura de Recunoaștere Mutuală (MRP) privind Dolovet vet 2,4g pulbere - administrare orală, Finlanda, a notificat EMEA în data de 2 martie 2006 că CMD(v) nu a ajuns la un acord privind produsul. În virtutea Articolului 33 (4) din Directiva 2001/82/EC, cu modificările ulterioare, cazul a fost înaintat spre soluționare către CVMP.

Motivul pentru aceasta a fost că autoritățile naționale competente din Belgia și Norvegia au considerat că acest produs medicinal ar putea reprezenta un risc potențial cu grad ridicat de gravitate pentru sănătatea animalelor pe motiv că eficacitatea acestuia nu a fost suficient fundamentată în dosar.

În cursul ședinței sale din 14-16 martie 2006, CVMP a demarat o procedură de soluționare în baza Articolului 33(4) din Directiva 2001/82/EC, cu modificările ulterioare, pentru Dolovet vet 2,4g pulbere – administrare orală. Titularului autorizației de punere pe piață (MAH) i s-a solicitat să fundamenteze indicația și posologia conform discuției din MRP recentă. Aceluiași MAH i s-a solicitat, de asemenea, să demonstreze existența unei legături între studiile farmaco-kinetice și datele din studiile de confirmare a dozei pentru a dovedi eficacitatea. Răspunsurile au fost înaintate EMEA în data de 12 septembrie 2006.

2. Discuție

În răspunsul său, solicitantul nu a continuat să dezvolte argumentul preclinic care fusese deja prezentat în cursul procedurii de recunoaștere mutuală. Cu toate acestea, un studiu de confirmare a dozei, înaintat împreună cu răspunsul, este considerat esențial pentru evaluarea eficacității: “*Dose confirmation of oral ketoprofen in endotoxin-induced mastitis in cows, Study 06-131-LC, August 7th, 2006*” (Confirmarea dozei de ketoprofen oral în cazul mastitei induse de endotoxine la vaci, Studiul 06-131-LC, 7 august 2006). Acest studiu nu fusese pus la dispoziția CMD(v).

Proiectul experimental al studiului imită o mastită toxică acută. Unui număr de 36 de vaci sănătoase producătoare de lapte li s-a inoculat într-una din pulpele anterioare, prin injectare, endotoxina Bacto *E. coli* 026:B6 lipo-polizaharida B (LPS). Tratamentul a fost realizat în termen de două ore de la inoculare, iar grupurile au fost Grupul A: Soluție salină, Grupul B: 2 mg/kg ketoprofen oral, Grupul C: 4 mg/kg ketoprofen oral și Grupul D: 3 mg/kg ketoprofen intramuscular. Au fost studiate semnele clinice generale și locale, producția de lapte, analiza celulelor somatice, nivelurile de tromboxan B₂ din lapte și din plasmă și nivelurile serice de zinc, calciu, magneziu și cupru.

După inoculare și tratament, temperatura rectală, contracțiile ruminale și frecvența respiratorie au prezentat valori semnificativ mai ridicate în cazul grupului netratat în comparație cu grupurile tratate. S-a observat, de asemenea, că dimensiunea ugerului, aspectul de calitate inferioră al laptelui și durerile au avut o valoare mai ridicată, în general, în cazul grupului netratat. Producția de lapte a fost mai redusă în cazul tuturor grupurilor și s-a amplificat din nou după inoculare în mod asemănător în cazul tuturor grupurilor. Rezultatele analizelor celulelor somatice au fost afectate de inoculare, iar între grupuri există un număr redus de diferențe.

Rezultatele sunt mai bune, în mod evident, în cazul grupurilor tratate în comparație cu animalele netratate în ceea ce privește frecvența respiratorie, temperatura rectală și contracțiile ruminale.

S-a observat o creștere a dimensiunii ugerului pe partea unde s-a efectuat inocularea, dureri conform raportului VAS ca urmare a palpării și aspect de calitate inferioară a laptelui (producția de lapte a fost afectată în mod egal în cazul tuturor grupurilor). Atât durerea din zona infectată, precum și dimensiunea crescută indică prezența inflamației. Trebuie remarcat faptul că se raportează totuși existența unei diferențe în dimensiunea ugerului în aceste condiții experimentale. În mod obișnuit, un efect antiedemic este evaluat pe parcursul mai multor zile și se poate considera că, aici, un NSAID prezintă o eficacitate limitată.

Nivelurile de tromboxan au fost măsurate atât în lapte, precum și în plasmă. Spre deosebire de ketoprofen injectabil, rezultatele pentru Dolovet nu sunt „la fel de clare” în cazul laptelui ca în cazul plasmei. În ciuda faptului că acțiunea tromboxan-ului nu acoperă toate efectele ketoprofen-ului, (ketoprofen-ul acționează, de asemenea, în calitate de lipooxigenază), acțiunea tromboxan-ului este un parametru sensibil nu numai pentru a evalua inflamația în cadrul acestui model experimental, ci și pentru a permite extrapolarea către condiții din teren, până la un anumit punct.

Raportul statistic indică faptul că numărul de animale utilizate nu permite stabilirea unei echivalențe (sau a unei ne-inferiorități) între Dolovet cu conținut de ketoprofen administrat oral în doze de 4 mg/kg greutate corporală și Ketofen cu conținut de ketoprofen administrat intramuscular în doze de 3 mg/kg. Cu toate acestea, dat fiind că informațiile farmaco-kinetice au permis optimizarea dozei (menținând gradul total de expunere la un nivel care să permită comparația dintre cele două produse), s-a concluzionat că există o legătură care să permită aplicarea unui mod de utilizare bine determinat pentru Dolovet. Deși, oficial, nu a fost prezentată o echivalență, cele două produse acționează în mod similar în comparație cu placebo referitor la un număr de parametri critici, atât clinici, precum și de altă natură (nivelurile de tromboxan B2 din plasmă). Dacă este acceptată existența unei legături, atunci indicațiile clinice care există pentru Ketofen, ca dovadă în literatură, trebuie să se aplice, în mare măsură, în cazul Dolovet. De exemplu, în aplicații generice, se realizează o legătură preclinică care permite extrapolarea către situația din teren. Pentru aplicațiile generice trebuie demonstrată bioechivalența. Pentru dosarele privind modul de utilizare bine determinat, legătura trebuie construită cu mai multă atenție. Ar fi inoportună restrângerea indicațiilor pentru Dolovet numai la cele care au fost testate (controlul mastitei endotoxice).

3. Concluzie

Reducerea pîrexiei sau a febrei și diminuarea inflamației sunt considerate solicitări clinice importante care trebuie reținute deoarece au fost demonstrate suficient de clar.

Luând în considerare datele furnizate și modul de utilizare bine determinat al ketoprofen-ului, CVMP consideră că următoarea solicitare poate fi fundamentată:

Diminuarea inflamației și reducerea febrei în cazul anumitor animale.

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Dolovet vet 2.4 g pudra orala.

In Austria si Ungaria: Rifen 2.4 g pudra orala

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 plic = 15 g pudra contine:

Substanțe active: ketoprofen 2.4 g

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pudra orala.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine (bovine adulte cantarind cca.600 kg).

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru reducerea inflamatiei si diminuarea febrei la animale.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizeaza la animale hipersensibile la ketoprofen sau alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidice (NSAID). Nu folositi la animale cu ulcere gastrointestinale sau insuficienta renala severa , defecte de coagulare a sangelui sau hipovolemie severa.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Nu sunt.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Doza recomandata si perioada de tratament nu trebuie depasita. Nu folositi la animale care si-au pierdut complet apetitul deoarece aceasta poate duce la absorbtia insuficienta de ketoprofen.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscuta la medicamentele anti-inflamatoare ne-steroidice (NSAID) trebuie sa evite contactul cu produsul medicinal veterinar. Mainile trebuie spalate dupa administrarea medicamentului. Daca o persoana inghite accidental un pliculet de 2.4 g de Dolovet pudra (= 2400 mg ketoprofen), ii poate cauza o intoxicatie grava. In aceste cazuri contactați imediat medicul.

4.6 Efecte adverse (frecvență și gravitate)

Ketoprofen poate cauza reactii adverse tipice medicamentelor anti-inflamatoare nesteroidice cum ar fi diareea ce este produsa de iritatie si ulceratie gastro-intestinala.

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Nu s-au raportat efecte teratogene sau embriotoxice la animalele de laborator cu doza recomandata de ketoprofen . Nu au fost efectuate astfel de studii la bovine.

Inducerea parturitionii la animalele de laborator s-a constatat a fi intarziata cand ketoprofen a fost administrat chiar inaintea parturitionii. De aceea folosirea produsului la bovine in preajma parturitionii trebuie evitata.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidice (NSAID) nu trebuie folosite simultan cu produsul si pe timp de 24 ore dupa ultima doza de Dolovet deoarece substantele pot concura in legarea cu proteine astfel conducand la efecte toxice. Folosirea simultana a glucocorticosteroizilor poate adauga efecte nedorite tractusului gastro-intestinal. Folosirea simultana cu diuretice (de exemplu furosemid) poate scadea efectul diureticului.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Pentru bovine adulte cantarind circa 600 kg greutate corp.: Un plic de 15 g o data pe zi pe timp de 1 - 3 zile. Aceasta corespunde la 4 mg ketoprofen /kg. Pudra trebuie amestecata cu apa de ex.: intr-o sticla folosind ½ litru de apa, amestecati bine si administrati imediat oral la un animal.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Ketoprofen poate cauza reactii adverse tipice medicamentelor anti-inflamatoare ne-steroidice, precum diareea care este produsa de iritatie si ulceratie gastro-intestinala. Nu exista nici un antidot specific. In cazuri de supradozare trebuie administrata terapia simptomatica.

4.11 Timp de așteptare

Carne si organe: 1 zi

Lapte: zero zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Codul veterinar ATC : QM01AE03

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Ketoprofen este un medicament anti-inflamator nesteroidic (NSAID) cu efect anti-inflamator, antipiretic si analgezic. Actiunea anti-inflamatoare a ketoprofen se bazeaza pe inhibitia enzimelor cyclo-oxygenaza si lipo-oxygenaza. Blocarea enzimei cyclo-oxygenaza inhiba formarea mediatorilor inflamatiei PGE₂ si PGI₂. Inhibitia enzimei lipo-oxygenaza reduce sinteza de leucotriene. Ketoprofen inhiba secretia de bradikina, care este un mediator chimic al durerii si inflamatiei. Ketoprofen s-a dovedit a stabili membranele lizozomale celulare. S-a aratat ca, Ketoprofen inhiba endotoxina E.coli injectata intravenos, inducand productia de tromboxan B2 la bovine.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La bovine, dupa doza recomandata de 4 mg/kg de ketoprofen administrata per os inaintea furajului, concentratia maxima de ketoprofen in plasma (C_{max} 3,9 μg/ml) a fost atinsa in circa 2 ore. Variatile individuale intre vaci au fost de 1-3 ore. Perioada de injumatatire dupa administrarea orala a fost de

4,5 ore. Concentrații peste 0,1 µg/ml în plasmă s-au observat la 24 ore după administrarea medicamentului. Efectul anti-inflamator în țesuturi continuă chiar și după scăderea concentrației plasmatice. Biodisponibilitatea după administrarea dozei orale este de circa 76 %.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Maltodextrin
- Carmellose sodium

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Un plic de 15 g aluminiu-laminat , care este ambalat într-o cutie de carton a 3 x 15 g.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse medicinale veterinare trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Vetcare Oy, P.O.Box 99, 24101 Salo, Finlanda.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE:

FI 17182

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

FI: 22.09.2003

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

10.11.2006

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ETCHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Dolovet vet 2.4 g pudra orala.

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Ketoprofen 2.4 g, consist. q. s. ad 15 g

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pudra orala.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

3 x 15 g

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine (bovine adulte cantarind cca.600 kg).

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

-

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Administrarea orală la bovine adulte cantarind circa 600 kg greutate corp.: Un plic de 15 g o data pe zi timp de 1 - 3 zile. Aceasta corespunde la 4 mg ketoprofen /kg.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne si organe: 1 zi
Lapte: zero zile.

9. ATENȚIONĂRI SPECIALE, DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

-

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

-

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se elibereaza numai cu prescriptie veterinara.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Detinatorul autorizatiei de comercializare: Vetcare Oy, P.O.Box 99, 24101 Salo, Finlanda.

Numele si adresa producatorului responsabil pentru eliberarea loturilor de produs: Oy Galena Ltd, P.O.Box 1450, 70501 Kuopio, Finlanda

16. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

XXXXX

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot:

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Dolovet vet 2.4 g pudra orala.

2. CANTITATEA DE SUBSTANȚĂ ACTIVĂ

Ketoprofen 2.4 g

3. CONȚINUT PE UNITATE DE GREUTATE, VOLUM SAU NUMĂR DE DOZE

15 g

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Administrare orală la bovine adulte cantarind circa 600 kg greutate corp.: un plic de 15 g o data pe zi pe timp de 1 - 3 zile. Aceasta corespunde la 4 mg ketoprofen /kg.

5. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne si organe: 1 zi
Lapte: zero zile.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot :

7. DATA EXPIRĂRII

EXP :

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar. (bovine)

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR
Dolovet vet 2.4 g pudra orala

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare: Vetcare Oy, P.O.Box 99, 24101 Salo, Finlanda.

Producător pentru eliberarea seriei: Oy Galena Ltd, P.O.Box 1450, 70501 Kuopio, Finlanda.

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Dolovet vet 2.4 g pudra orala.

3. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE

1 plic= 15 g pudra contine 2,4 g ketoprofen si excipienti pana la 15 g.

4. INDICAȚII

Pentru reducerea inflamatiei si diminuarea febrei la animale.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu folositi la animale cu ulcere gastrointestinale sau insuficienta renala severa , defecte de coagulare a sangelui sau hipovolemie severa. Nu se utilizeaza la animale hipersensibile la ketoprofen sau alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidice (NSAID) precum: aspirina sau flunixin.

Alte medicamente anti-inflamatoare nesteroidice (NSAID) nu trebuie folosite simultan cu produsul si timp de 24 ore dupa ultima doza de Dolovet, deoarece substantele pot concura la legarea cu proteine astfel conducand la efecte toxice.Folosirea simultana cu diuretice (de exemplu furosemid) poate scadea efectul diureticului.

6. REACȚII ADVERSE

Ketoprofen poate cauza reactii adverse tipice medicamentelor anti-inflamatoare nesteroidice cum ar fi diareea produsa de iritatie si ulceratia gastro-intestinala.

Daca observati orice alt efect advers informati medicul veterinar.

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine (bovine adulte cantarind cca. 600 kg).

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pentru bovine adulte cantarind circa 600 kg greutate corp.: Un plic de 15 g o data pe zi timp de 1 - 3 zile. Aceasta corespunde la 4 mg ketoprofen /kg.

Calea de administrare: orala

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Pudra trebuie amestecata cu apa de ex.: intr-o sticla folosind ½ litru de apa, amestecati bine si administrati imediat oral la un animal.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Carne si organe: 1 zi

Lapte: zero zile.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

Nu lasati la indemana copiilor

Nu folositi dupa data de expirare mentionata pe cutie sau plic.

Acest produs medicinal nu necesită condiții speciale de depozitare.

12. ATENȚIONĂRI SPECIALE

Pentru cei care administreaza produsul:

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscuta la medicamentele anti-inflamatoare ne-steroidice (NSAID) trebuie sa evite contactul cu produsul medicinal veterinar. Mainile trebuie spalate dupa administrarea medicamentului. Daca o persoana inghite accidental un pliculet de 2.4 g de Dolovet pudra (= 2400 mg ketoprofen), ii poate cauza o intoxicatie grava. In aceste cazuri contactați imediat medicul.

Pentru speciile tinta:

Inducerea parturitiei poate fi intarziata cand ketoprofen a fost administrat chiar inaintea parturitiei. De aceea folosirea produsului la bovine in preajma parturitiei trebuie evitata. Nu folositi la animale care si-au pierdut complet apetitul deoarece aceasta poate duce la absorbtia insuficienta de ketoprofen.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

3.08.2005 (revizuit 2 10.11.2006)

15. ALTE INFORMAȚII

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.