

BILAGA I

**NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, LÄKEMEDELSSTYRKOR, DJURARTER,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

Medlemsstat	Sökande eller innehavare av godkännande för försäljning	Produktens fantasinamn	Läkemedelsform	Styrka	Djurart	Frekvens och administreringsätt	Rekommenderad dos
Belgien, Tjeckien, Danmark, Spanien, Finland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Norge, Polen och Slovakien	Vetcare Ltd. P.O. Box 99 24101 Salo Finland	Dolovet vet 2,4 g	Pulver	2,4 g ketoprofen per portionspåse med 15 g pulver	Nötkreatur (vuxna djur som väger omkring 600 kg).	En påse med 15 g en gång dagligen i 1–3 dagar. Pulvret bör blandas med vatten, t.ex. i en flaska med ½ liter vatten, skakas ordentligt och omedelbart administreras oralt till ett djur.	En påse med 15 g en gång dagligen i 1–3 dagar. Detta motsvarar 4 mg ketoprofen per kg kroppsvikt.
Österrike och Ungern	Som ovan	Rifen 2,4 g	Som ovan	Som ovan	Som ovan	Som ovan	Som ovan

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

1. Inledning och bakgrund

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver är ett pulver som tillhandahålls i portionspåsar om 15 g, vilka innehåller 2,4 g ketoprofen var. I Finland har läkemedlet varit godkänt för indikationen: ”Behandling av feber och inflammation hos nötkreatur”. Detta är även den indikation som angavs i ansökan vid inledningen av förfarandet för ömsesidigt erkännande. Efter diskussion i samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – veterinärmedicin (CMD(v)), ändrades den föreslagna indikationen under förfarandets gång till: ”För behandling av smärtsamma störningar (hälsa; buksmärtor) hos enskilda djur”.

Finland som är referensmedlemsstat för förfarandet för ömsesidigt erkännande av Dolovet vet 2,4 g oralt pulver anmälde den 2 mars 2006 till EMEA att Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – veterinärmedicin (CMD(v)) inte hade lyckats nå enighet om produkten. I enlighet med artikel 33.4 i rådets direktiv 2001/82/EG med senare ändringar och tillägg har ärendet hänskjutits till CVMP.

Anledningen var att de behöriga nationella myndigheterna i Belgien och Norge ansåg att detta läkemedel skulle kunna utgöra en allvarlig risk för djurhälsan eftersom dess effekt inte har dokumenterats på ett tillfredsställande sätt i ansökan.

Vid sitt sammanträde den 14–16 mars 2006 inledde CVMP ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG, med senare ändringar och tillägg, för Dolovet vet 2,4 g oralt pulver. Innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) anmodades dokumentera indikation och dosering med utgångspunkt i de diskussioner som nyligen förts under förfarandet för ömsesidigt erkännande (MRP). Innehavaren av godkännande för försäljning anmodades även dokumentera hur skillnaden mellan data från farmakokinetiska studier och data från studier för att styrka dosering skulle överbryggas för att bevisa effekt. Svaren inkom till EMEA den 12 september 2006.

2. Diskussion

I sitt svar vidareutvecklade inte innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) de prekliniska argument som redan framförts under förfarandet för ömsesidigt erkännande. En studie för att styrka doseringen, som lämnades in tillsammans med svaret, anses dock väsentlig för att bedöma effekten: ”Dose confirmation of oral ketoprofen in endotoxin-induced mastitis in cows, Study 06-131-LC, August 7th, 2006”. CMD(v) hade inte tillgång till denna studie.

Försöken i studien är utformade så att de imiterar en akut toxisk mastit (juverinflammation). 36 friska lakterande kor stimulerades i en länd genom en infusion med endotoxin Bacto *E. coli* 026:B6 lipopolysackarid B (LPS). Behandling gavs två timmar efter stimulans och grupperna var grupp A: saltlösning, grupp B: 2 mg/kg ketoprofen oralt, grupp C: 4 mg/kg ketoprofen oralt, och grupp D: 3 mg/kg ketoprofen intramuskulärt. Allmänna och lokala kliniska tecken, mjölkproduktion, celltal, nivåer av tromboxan B₂ i mjölk och plasma samt serumnivåer av zink, kalcium, magnesium och koppar studerades.

Efter stimulans och behandling var ändtarmstemperatur, sammandragningar under idisslande och andhämtning väsentligt högre i den grupp som inte hade fått någon behandling än i de grupper som fått behandling. Juverstorlek, försämrade mjölk kvaliteten och smärtor visade sig också i stort sett vara vanligare i den grupp som inte hade fått någon behandling. Mjölkkavkastningen sjönk för alla grupper och steg på nytt efter stimulans för alla grupper. Celltalet påverkades av stimulansen och skillnaderna mellan grupperna är små.

Resultaten är tydligt bättre för de grupper som fått behandling jämfört med djur som inte fått någon behandling när det gäller andhämtning, ändtarmstemperatur och sammandragningar under idisslande.

Det finns en tendens till ökad juverstorlek i den vaccinerade länden, smärtor som har rapporterats på en visuell analog skala (VAS) efter palpation och försämrad mjölk kvalitet (mjölkproduktionen påverkades lika mycket i alla grupper). Både smärta i den infekterade länden och ökad storlek är tecken på inflammation. Det är anmärkningsvärt att en skillnad i juverstorlek alls rapporteras under dessa försöksförhållanden. En antiödemisk effekt bedöms vanligtvis under flera dagar, och en NSAID kan anses ha endast begränsad effekt i detta fall.

Nivåer av tromboxan mättes i både mjölk och plasma. I motsats till resultaten för injicerbar ketoprofen är resultaten för mjölk inte "lika tydliga" för Dolovet som de är för plasma. Även om tromboxans aktivitet inte täcker alla effekter av ketoprofen (ketoprofen har även lipoxygenas aktivitet) så är tromboxans aktivitet en känslig parameter, inte bara för att utvärdera inflammation i denna försöksmodell, utan även därför att den gör det möjligt att extrapolera till förhållandet på fältet upp till en viss punkt.

Den statistiska rapporten anger att antalet djur som användes inte gör det möjligt att fastställa ekvivalens (eller icke-underlägsenhet) mellan Dolovet med ketoprofen som administreras oralt vid en dos av 4 mg/kg kroppsvikt och Ketofen med ketoprofen som administreras intramuskulärt vid en dos av 3 mg/kg. Eftersom farmakokinetiska data gjorde det möjligt att optimera dosen (medan exponeringen totalt sett förblev jämförbar mellan de två produkterna) kan man emellertid dra slutsatsen att det finns en överbrygning mellan dem som innebär att etablerad användning kan tillämpas på Dolovet. Även om ekvivalens formellt sett inte har påvisats, fungerar de två produkterna på liknande sätt när de jämförs med placebo med avseende på flera kritiska parametrar, både kliniskt och i andra avseenden (nivåer av tromboxan B2 i plasma). Om man accepterar att det finns en överbrygning, bör de kliniska indikationer som finns för Ketofen, så som de anges i litteraturen, till stor del även vara tillämpliga på Dolovet. Till exempel i generiska läkemedel görs en preklinisk överbrygning som tillåter extrapolering till situationen på fältet. För generiska läkemedel måste bioekvivalens påvisas. För läkemedel med etablerad användning kan överbrygningen konstrueras lite mera preliminärt. Det skulle vara olämpligt att inskränka indikationen för Dolovet till endast de prövade (reglering av endotoxemisk mastit).

3. Slutsats

Att sänka pyrexia eller feber och lindra inflammation anses som viktiga kliniska påståenden som bör vidhållas då de har påvisats tillräckligt tydligt.

Med beaktande av inlämnade data och etablerad användning för ketoprofen anser CVMP det möjligt att styrka följande anspråk:

Lindring av inflammation och sänkt feber hos enskilda djur.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver.

I Österrike och Ungern: Rifen 2,4 g oralt pulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dospåse = 15 g pulver innehåller:

Aktiv substans:

Ketoprofen 2,4 g

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur (vuxna nötkreatur som väger ca 600 kg).

4.2 Indikationer, specificera djurslag

För lindring av inflammation och feber hos enskilda djur.

4.3 Kontraindikationer

Skall inte användas vid överkänslighet mot ketoprofen eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Skall inte användas på djur med gastrointestinala sår eller allvarlig njurinsufficiens, koagulationsstörningar eller allvarlig hypovolemi.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inte kända.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Den rekommenderade dosen och behandlingstiden får inte överskridas. Använd inte på djur som helt förlorat sin aptit, eftersom detta kan leda till otillräcklig absorption av ketoprofen.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Personer som är överkänsliga mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) skall undvika kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Händerna bör tvättas efter

läkemedelsadministrering. Om en människa av misstag skulle svälja en påse med 2,4 g Dolovet-pulver (= 2400 mg ketoprofen) kan det förorsaka allvarlig förgiftning. I sådana fall bör man omedelbart kontakta läkare.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Ketoprofen kan ge biverkningar som är typiska för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, såsom diarré orsakad av gastrointestinal irritation och sårbildning.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Inga teratogena eller fostertoxiska effekter har rapporterats hos laboratoriedjur med den rekommenderade ketoprofendosen. Inga dylika studier har utförts på nötkreatur. Kalvningsstarten har konstaterats bli fördröjd hos laboratoriedjur om ketoprofen administrerats strax före kalvning. Därför bör användning av produkten undvikas på nötkreatur som snart skall kalva.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) får inte användas samtidigt med produkten eller inom 24 timmar efter administrering av sista Dolovet-dos eftersom substanserna kan tävla om bindning till proteiner, vilket kan ge upphov till toxiska effekter. Samtidig användning av glukokortikoider kan öka risken för oönskade effekter i gastro-intestinalkanalen. Samtidig användning av loopdiuretika (t.ex. furosemid) kan minska effekten av diuretiket.

4.9 Dos och administreringsätt

För vuxna nötkreatur med en kroppsvikt på ca 600 kg: En påse på 15 g dagligen i 1 - 3 dagar. Detta motsvarar 4 mg ketoprofen/kg. Pulvret upplöses i vatten, t.ex. i en flaska med en halv liter vatten, omskakas väl och ges omedelbart till djuret via munnen.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift) (om nödvändigt)

Ketoprofen kan ge oönskade reaktioner som är typiska för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, såsom diarré som orsakas av gastrointestinal irritation och sårbildning. Det finns ingen specifik antidot. Vid överdosering ges symptomatisk behandling.

4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag.

Mjök: noll dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

ATCvet-kod: QM01AE03

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Ketoprofen är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) med antiinflammatoriska, antipyretiska och analgetiska egenskaper. Ketoprofenets antiinflammatoriska effekt baserar sig på hämning av cyklooxygenas- och lipooxygenaszymer.

Hämning av cyklooxygenasenzym blockerar uppkomsten av inflammationsmediatorerna PGE₂ och PGI₂. Hämmning av lipooxygenasenzym ger minskad leukotriensyntes. Ketoprofen hämmar utsöndring av bradykinin, som är en kemisk mediator av smärta och inflammation. Det har dokumenterats att ketoprofen stabiliserar lysosomala cellmembran. Ketoprofen har hos nötkreatur visats hämma uppkomsten av tromboxan B₂ orsakad av intravenös injicering av E. coli-endotoxin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I nötkreatur nåddes den högsta koncentrationen av ketoprofen i plasma (C_{\max} 3,9 µg/ml) inom ca 2 timmar efter administrering av den rekommenderade dosen på 4 mg ketoprofen/kg via munnen före matning av koncentrat. Variationen mellan enskilda kor var 1-3 timmar. Elimineringshalveringstiden efter oral administrering var ca 4,5 timmar. Plasma-koncentrationer på över 0,1 µg/ml mättes 24 timmar efter läkemedelsadministrering. Den antiinflammatoriska effekten i vävnader har dokumenterats fortsätta även efter att plasmakoncentrationen minskat. Biotillgänglighet efter oral administrering är ca 76 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Maltodextrin
- Karmellosnatrium

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Aluminiumlaminatpåse på 15 g, packad i en kartonglåda.
3 x 15 g.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall skall bortskaffas enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING: FI 17182

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

FI: 22.09.2003

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.11.2006

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

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

3. LÄKEMEDELFORM

Oralt pulver.

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

3 x 15 g

5. DJURSLAG

Nötkreatur (vuxna nötkreatur som väger ca 600 kg).

6. INDIKATION(ER)

-

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Oralt till vuxna nötkreatur med en kroppsvikt på ca 600 kg: En påse på 15 g dagligen i 1 - 3 dagar.
Detta motsvarar 4 mg ketoprofen/kg.

8. KARENSTID

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag

Mjölk: noll dagar.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP

11. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

-

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

-

13. TEXTEN ”FÖR DJUR” SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

För djur. Tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär.

14. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavare av godkännande för försäljning: Vetcare Oy, P.O. Box 99, 24101 Salo

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts: Galena Oy, P.O. Box 1450, 70501 Kuopio, Finland

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

XXXXX

17. BATCHNUMMER

Batch

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver.

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ketoprofen 2,4 g

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

15 g

4. ADMINISTRERINGSSÄTT

Oralt till vuxna nötkreatur med en kroppsvikt på ca 600 kg: En påse på 15 g dagligen i 1 - 3 dagar.
Detta motsvarar 4 mg ketoprofen/kg.

5. KARENSTID

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag
Mjölk: noll dagar.

6. BATCHNUMMER

Batch

7. UTGÅNGSDATUM

EXP

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur. (Nötkreatur)

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning: Vetcare Oy, P.O. Box 99, 24101 Salo, Finland

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsssats: Galena Oy, P.O. Box 1450, 70501 Kuopio, Finland

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Dolovet vet 2,4 g oralt pulver.

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 dospåse = 15 g pulver innehåller 2,4 g ketoprofen och hjälpämnen till en totalvikt på 15 g.

4. INDIKATION(ER)

Lindring av inflammation och feber hos enskilda djur.

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas på djur med gastrointestinala sår eller allvarlig njurinsufficiens, koagulationsstörningar eller allvarlig hypovolemi. Skall inte användas på djur med överkänslighet mot ketoprofen eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (såsom acetylsalicylsyra eller flunixin).

Andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) får inte användas samtidigt med produkten eller inom 24 timmar efter administrering av sista Dolovet-dos eftersom substanserna kan tävla om bindning till proteiner, vilket kan ge upphov till toxiska effekter. Samtidig användning av loopdiuretika (t.ex. furosemid) kan minska effekten av diuretikat.

6. BIVERKNINGAR

Ketoprofen kan ge biverkningar som är typiska för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, såsom diarré som orsakas av irritation och sårbildning i magtarmkanalen. Om du observerar andra biverkningar, tala om det för veterinären.

7. DJURSLAG

Nötkreatur (vuxna nötkreatur som väger ca 600 kg).

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

För vuxna nötkreatur med en kroppsvikt på ca 600 kg: En påse på 15 g dagligen i 1 - 3 dagar.
Detta motsvarar 4 mg ketoprofen/kg.
Administreringsväg: Oral användning.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Pulvret upplöses i vatten, t.ex. i en flaska med en halv liter vatten, omskakas väl och ges omedelbart till djuret via munnen.

10. KARENSTID

Kött och slaktbiprodukter: 1 dag

Mjölk: noll dagar.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen och dospåsen.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Användaren:

Personer som är överkänsliga mot icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) skall undvika kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Händerna bör tvättas efter läkemedelsadministrering. Om en människa av misstag skulle svälja en påse med 2,4 g Dolovet-pulver (= 2400 mg ketoprofen) kan det förorsaka allvarlig förgiftning. I sådana fall bör man omedelbart kontakta läkare.

Djurslag:

Kalvningsstarten kan fördröjas om ketoprofen administreras strax före kalvning. Därför bör användning av produkten undvikas på nötkreatur just före kalvning.

Använd inte på djur som helt förlorat sin aptit, eftersom detta kan leda till otillräcklig absorption av ketoprofen.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel och avfall skall bortskaffas enligt gällande anvisningar.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

3.8.2005 (reviderad 10.11.2006)

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Ytterligare upplysningar om detta veterinärmedicinska läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.