

ANEXO I

**NOMBRES, FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS DEL MEDICAMENTO,
ESPECIES DE DESTINO, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Estado miembro	Solicitante o titular de la autorización de comercialización	Marca de fantasía	Forma farmacéutica	Dosis	Especies de destino	Frecuencia y vía de administración	Dosis recomendada
Bélgica, República Checa, Dinamarca, España, Finlandia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia y Eslovaquia	Vetcare Ltd. Apt. Correos 99 24101 Salo Finlandia	Dolovet vet 2,4g	Polvo	2,4 g de ketoprofeno por sobre de 15 g de polvo	Vacuno (animales adultos con un peso aprox. de 600 kg)	Un sobre de 15 g una vez al día durante 1-3 días. El polvo debe mezclarse con agua, por ejemplo, en un frasco utilizando ½ litro de agua, agitarse bien y administrarse inmediatamente por vía oral al animal.	Un sobre de 15 g una vez al día durante 1-3 días. Esta dosis corresponde a 4 mg de ketoprofeno por kg de peso corporal.
Austria y Hungría	Véase supra	Rifen 2,4 g	Véase supra	Véase supra	Véase supra	Véase supra	Véase supra

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

1. Introducción y antecedentes

Dolovet vet 2,4 g polvo para uso oral se presenta en sobres de 15 g, cada uno con 2,4 g de ketoprofeno. En Finlandia, el producto ha sido autorizado para la indicación: “Tratamiento de la fiebre y la inflamación en ganado vacuno.” Esa misma indicación es la que se solicitó al inicio del procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM). Tras los debates del CMD(v), la indicación propuesta se sustituyó durante el PRM por la siguiente: “Tratamiento de procesos dolorosos (cojera; dolor abdominal)” en animales individuales.

El Estado miembro de referencia para el procedimiento de reconocimiento mutuo relativo a Dolovet vet 2,4 g polvo para uso oral, Finlandia, notificó a la EMEA el 2 de marzo de 2006 que el CMD(v) no había conseguido ponerse de acuerdo sobre el producto. De conformidad con el apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, el asunto se remitió al CVMP.

El motivo de dicha remisión fue que las autoridades nacionales competentes de Bélgica y Noruega consideraban que este medicamento podía representar un grave riesgo potencial para la salud de los animales debido a que su eficacia no había quedado suficientemente demostrada en el expediente.

El CVMP, en su reunión de 14-16 de marzo de 2006, inició un procedimiento de remisión conforme al apartado 4 del artículo 33 de la Directiva 2001/82/CE, modificada, para Dolovet vet 2,4 g polvo para uso oral. Se solicitó al titular de la autorización de comercialización (TAC) que justificara la indicación y la posología consideradas en el reciente PRM. Se solicitó también al TAC que justificara la existencia de una conexión entre los estudios farmacocinéticos y los estudios de confirmación de dosis para demostrar la eficacia. Las respuestas fueron remitidas a la EMEA el 12 de septiembre de 2006.

2. Debate

En su respuesta, el titular de la autorización de comercialización (TAC) no desarrolló mas el argumento preclínico ya presentado durante el procedimiento de reconocimiento mutuo. No obstante, se considera fundamental para la evaluación de la eficacia un estudio de confirmación de dosis presentado junto con la respuesta: “Confirmación de la dosis de ketoprofeno oral en la mastitis inducida por endotoxinas en vacas, Estudio 06-131-LC, 7 de agosto de 2006.” Ese estudio no se había remitido al CMD(v).

El diseño experimental del estudio simula una mastitis tóxica aguda. Se realizó una prueba en 36 vacas lactantes sanas infundiéndoles, en uno de sus cuartos traseros, la endotoxina lipopolisacárido B (LPS) de *E. coli* 026:B6 Bacto. Dos horas después de la exposición se administró el tratamiento, formándose cuatro grupos: el Grupo A recibió solución salina; el Grupo B, 2 mg/kg de ketoprofeno por vía oral; el Grupo C, 4 mg/kg de ketoprofeno por vía oral, y el Grupo D, 3 mg/kg de ketoprofeno por vía intramuscular. Se estudiaron los síntomas clínicos generales y localizados, la producción de leche, los recuentos de células somáticas, las concentraciones de tromboxano B₂ en la leche y en el plasma, y las concentraciones séricas de cinc, calcio, magnesio y cobre.

Después de la exposición y el tratamiento, la temperatura rectal, las contracciones ruminantes y la frecuencia respiratoria fueron significativamente mayores en el grupo no tratado que en los grupos tratados. El tamaño de la ubre, el mal aspecto de la leche y el dolor fueron también generalmente mayores en el grupo no tratado. La producción de leche disminuyó en todos los grupos y volvió a aumentar después de la exposición de forma similar en todos ellos. Los

recuentos de células somáticas se vieron afectados por la provocación, observándose pocas diferencias entre los grupos.

Los resultados fueron claramente mejores en los grupos tratados que en los animales no tratados en cuanto a la frecuencia respiratoria, la temperatura rectal y las contracciones ruminales.

En lo que respecta al tamaño de la ubre del cuarto trasero inoculado, al dolor evaluado utilizando una escala analógica visual (EVA) tras la palpación y al peor aspecto de la leche (la producción de leche se vio afectada por igual en todos los grupos), se observó una tendencia. Tanto el dolor en el cuarto trasero infectado como el mayor tamaño de la ubre son indicativos de inflamación. Es de destacar la diferencia observada en el tamaño de la ubre del cuarto inoculado en estas condiciones experimentales. El efecto antiedematoso suele evaluarse en un plazo de varios días y un AINE puede considerarse en este caso de eficacia limitada.

Se midieron las concentraciones de tromboxano tanto en la leche como en el plasma. Contrariamente al ketoprofeno inyectable, los resultados obtenidos con Dolovet en la leche no fueron “tan claros” como los obtenidos en el plasma. Aunque no todos los efectos del ketoprofeno se explican por la actividad del tromboxano (el ketoprofeno tiene también actividad lipoxigenasa), la actividad del tromboxano es un parámetro sensible no sólo para evaluar la inflamación en este modelo experimental, sino también para permitir la extrapolación a las condiciones de campo hasta un cierto punto.

El informe estadístico indica que el número de animales utilizados no permite establecer la equivalencia (ni la ausencia de inferioridad) entre Dolovet, que contiene ketoprofeno administrado por vía oral en dosis de 4 mg/kg de peso corporal, y Ketofen, que contiene ketoprofeno administrado por vía intramuscular en dosis de 3 mg/kg. Sin embargo, puesto que los datos farmacocinéticos permitieron optimizar la dosis (manteniendo una exposición total equiparable entre los dos productos), se concluye la existencia de una conexión que permite solicitar para Dolovet un uso bien establecido. Aunque no se haya demostrado formalmente la equivalencia, los dos productos actúan de forma similar cuando se comparan con placebo en relación con una serie de parámetros esenciales, tanto clínicos como de otro tipo (concentraciones plasmáticas de tromboxano B2). Si se acepta la existencia de una conexión, entonces las indicaciones clínicas que existen para Ketofen y que pueden encontrarse en la bibliografía deberían aplicarse en su mayor parte a Dolovet. Por ejemplo, en las solicitudes de genéricos se establece una conexión preclínica que permite la extrapolación a las condiciones de campo. En el caso de las solicitudes de genéricos, se tiene que demostrar la bioequivalencia. En las solicitudes relativas a usos bien establecidos, la conexión puede establecerse de una manera más provisional. Sería inapropiado restringir las indicaciones de Dolovet únicamente a las estudiadas (control de la mastitis endotoxémica).

3. Conclusión

Se considera que deben mantenerse como indicaciones clínicas importantes la reducción de la pirexia o fiebre y el alivio de la inflamación, puesto que han quedado demostradas con claridad suficiente.

Considerando, por tanto, los datos presentados y el uso médico claramente establecido del ketoprofeno, el CVMP opina que puede aprobarse la siguiente indicación:

Alivio de la inflamación y reducción de la fiebre en tratamientos individuales.

ANEXO III

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL
PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL
PRODUCTO**

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Dolovet vet 2,4 g polvo oral.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio(s) activo(s):

Ketoprofeno 2,4 g

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies a las que va destinado el medicamento

Bovino (bovinos adultos de aproximadamente 600 kg).

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies a las que va destinado

Alivio de la inflamación y reducción de la fiebre en animales de forma individual.

4.3 Contraindicaciones

No usar en animales con hipersensibilidad al ketoprofeno o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No usar en animales con úlceras gastrointestinales, insuficiencia renal grave, trastornos de la coagulación o hipovolemia grave.

4.4 Advertencias especiales especificando las especies a las que va destinado

Ninguna

4.5 Precauciones particulares que deben adoptarse durante su empleo

Precauciones especiales para su uso en animales

No deben excederse la dosis ni el tiempo de tratamiento recomendados. No utilizar en animales que hayan perdido completamente el apetito ya que ello podría dar lugar a una absorción insuficiente del ketoprofeno.

Precauciones especiales que deberá adoptar la persona que administre el medicamento a los animales

Las personas con hipersensibilidad conocida a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deberán evitar todo contacto con el medicamento veterinario. Tras la administración, es necesario lavarse las manos. Si una persona ingiere accidentalmente una bolsa de 2,4 g de Dolovet polvo (= 2400 mg de ketoprofeno), puede sufrir una intoxicación grave. En caso de

ingestión accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el texto del envase o el prospecto.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

El ketoprofeno puede dar lugar a reacciones adversas típicas de los antiinflamatorios no esteroideos, como úlceras y diarreas debidas a irritación gastrointestinal.

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la incubación

No se han observado efectos teratogénicos ni embriotóxicos en animales de laboratorio a la dosis recomendada. No se han realizado estudios de este tipo en bovino. Se ha observado que en animales de laboratorio la fase de inducción al parto se retrasa cuando se administra ketoprofeno justo antes del parto. Por lo tanto, debe evitarse el uso del producto en bovino en momentos próximos al parto.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No deben usarse otros antiinflamatorios no esteroideos simultáneamente con Dolovet ni en el plazo de 24 horas tras la última administración del producto, debido a que podría producirse una competencia por la unión a las proteínas entre estas sustancias, con posibles efectos tóxicos. El uso simultáneo de glucocorticoides puede aumentar los efectos secundarios gastrointestinales. Cuando se usan simultáneamente diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida), el efecto diurético puede quedar disminuido.

4.9 Posología y forma de administración

Para bovinos adultos de aproximadamente 600 kg p.v.: 4 mg de ketoprofeno / kg de p.v. lo que equivale a una bolsa de 15 g al día, durante 1 – 3 días. el polvo puede mezclarse con agua, por ejemplo, en un recipiente conteniendo ½ litro de agua, y agitándolo enérgicamente. El producto debe administrarse por vía oral inmediatamente después de la mezcla.

4.10 Sobredosificación (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), si procede

El ketoprofeno puede dar lugar a reacciones adversas típicas de los antiinflamatorios no esteroideos, como úlceras y diarreas debidas a una irritación gastrointestinal.

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis, administrar un tratamiento sintomático.

4.11 Tiempo(s) de espera

Carne: 1 día.

Leche: cero días

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios no esteroideos, código ATCvet: QM01AE03

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica. La actividad antiinflamatoria del ketoprofeno se basa en la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa. El bloqueo de la enzima ciclooxigenasa inhibe la formación de los mediadores de la inflamación PGE₂ y PGI₂. La inhibición de la enzima

lipooxigenasa reduce la síntesis de leucotrienos. El ketoprofeno inhibe la secreción de bradicinina, que es un mediador químico del dolor y la inflamación. Se ha demostrado que el ketoprofeno estabiliza las membranas celulares lisosomales. En bovinos, el ketoprofeno inhibe la producción de tromboxano B2 inducida mediante inyección intravenosa de endotoxina de *E. coli*.

5.2 Datos farmacocinéticos

En bovinos, tras la administración por vía oral de ketoprofeno a la dosis de 4 mg/kg pv antes de suministrar el pienso, la concentración plasmática máxima ($C_{\max} 3,9 \mu\text{g/ml}$) se alcanzó en aproximadamente 2 horas. Las variaciones entre animales fueron de 1-3 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral fue de aproximadamente 4,5 horas. A las 24 horas de la administración, se detectaron concentraciones plasmáticas superiores a 0,1 $\mu\text{g/ml}$. Se ha demostrado que el efecto antiinflamatorio en los tejidos continúa después de la disminución de la concentración plasmática. La biodisponibilidad tras la administración por vía oral es aproximadamente del 76 %.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Maltodextrina
- Carmelosa sódica

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Bolsa de lámina de aluminio unidosis de 15 g, envasada en una caja de cartón.
3 x 15 g.

6.6 Precauciones especiales que deben observarse al eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, sus residuos

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vetcare Oy, P.O. Box 99, 24101 Salo (Finlandia).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FI 17182

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

FI: 22.09.2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 10/11/2006

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No se aplica.

ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Dolovet vet 2,4 g polvo oral.

2. DENOMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y OTRAS SUBSTANCIAS

Ketoprofeno, 2,4 g; excipientes, c.s.p. 15 g.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

4. TAMAÑO DEL ENVASE

3 x 15 g

5. ESPECIES DE DESTINO

Bovino (bovinos adultos de aproximadamente 600 kg).

6. INDICACIÓN(ES)

Alivio de la inflamación y reducción de la fiebre en animales tratados de forma individual

7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, POSOLOGÍA

Por vía oral a bovinos adultos de aproximadamente 600 kg: 4 mg de ketoprofeno/kg pv equivalente a una bolsa de 15 g al día, durante 1-3 días,

8. TIEMPO DE ESPERA

Carne: 1 día

Leche: cero días

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES) SI PROCEDE(N)

Antes de su uso deberá leer el prospecto contenido en el envase.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

**12. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBAN OBSERVARSE AL ELIMINAR
EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, SUS RESIDUOS**

**13. LA MENCIÓN “ÚNICAMENTE PARA USO VETERINARIO” Y CONDICIONES
RESTRICTIVAS RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO, si procede**

Únicamente para uso veterinario – medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

**14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE “MANTÉNGASE FUERA DEL
ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS”**

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

**15. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Titular de la autorización de comercialización: Vetcare Oy, P.O. Box 99, 24101 Salo, Finlandia.

Fabricante que libera el lote: Oy Galena Ltd, P.O.Box 1450, 70501 Kuopio, Finlandia

Comercializado por: FATRO URIACH Veterinaria, S.L., Constitución 1, planta baja 3, 08960 Sant Just Desvern (Barcelona) España.

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

XXXXX

17. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN FIGURAR EN LOS ENVASES DE TAMAÑO PEQUEÑO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Dolovet vet 2,4 g polvo oral.

2. CANTIDAD DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Ketoprofeno 2,4 g

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

15 g

4. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía oral a bovinos adultos de aproximadamente 600 kg: 4 mg de ketoprofeno/kg pv equivalente a una bolsa de 15 g al día durante 1-3 días.

5. TIEMPO DE ESPERA

Carne: 1 día

Leche: cero días

6. NÚMERO DE LOTE

Lote

7. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

8. LA MENCIÓN “ÚNICAMENTE PARA USO VETERINARIO”

Únicamente para uso veterinario.

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Dolovet vet. 2,4 g polvo oral

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización: Vetcare Oy, P.O. Box 99, 24101 Salo, Finlandia.

Fabricante que libera el lote: Oy Galena Ltd, P.O.Box 1450, 70501 Kuopio, Finlandia

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Dolovet vet 2,4 g polvo oral.

3. DENOMINACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Ketoprofeno (1 bolsa = 15 g de polvo conteniendo 2,4 g de ketoprofeno y excipientes, c.s.p. 15 g).

4. INDICACIÓN(ES)

Alivio de la inflamación y reducción de la fiebre en animales tratados de forma individual.

5. CONTRAINDICACIONES

No debe usarse en animales con úlceras gastrointestinales, insuficiencia renal grave, trastornos de la coagulación o hipovolemia grave. No debe usarse en animales con hipersensibilidad al ketoprofeno o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo, ácido acetilsalicílico o flunixino).

No deben usarse otros antiinflamatorios no esteroideos simultáneamente con Dolovet o en el plazo de 24 horas tras la última administración del producto, debido a que podría producirse una competencia por la unión a proteínas entre estas sustancias, con posibles efectos tóxicos. El uso simultáneo de glucocorticoïdes puede aumentar los efectos secundarios gastrointestinales. Cuando se usan simultáneamente diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida), el efecto diurético puede quedar disminuido.

6. REACCIONES ADVERSAS

El ketoprofeno puede dar lugar a reacciones adversas típicas de los antiinflamatorios no esteroideos, como úlceras y diarrea debida a irritación gastrointestinal.

Si observa cualquier efecto de gravedad o no mencionado en este prospecto, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES A LAS QUE VA DESTINADO

Bovino (bovinos adultos de aproximadamente 600 kg).

8. DOSIFICACIÓN PARA CADA ESPECIE, VÍA(S) Y FORMA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para bovinos adultos de aproximadamente 600 kg p.v.: 4 mg de ketoprofen/kg pv equivalente a una bolsa de 15 g al día, durante 1 – 3 días Vía oral.

9. RECOMENDACIÓN PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

El polvo puede mezclarse con agua, por ejemplo, en un recipiente conteniendo ½ litro de agua, y agitándola energicamente. El producto debe administrarse por vía oral inmediatamente después de la mezcla.

10. TIEMPO DE ESPERA

Carne: 1 día

Leche: cero días

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

No usar después de la fecha de caducidad que figura en la caja y en la bolsa.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Para el usuario:

Las personas con hipersensibilidad conocida a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitar el contacto con el producto. Tras la administración, es necesario lavarse las manos. Si una persona ingiere accidentalmente una bolsa de 2,4 g de Dolovet polvo (= 2.400 mg de ketoprofeno), puede sufrir una intoxicación grave. En caso de ingestión accidental, acuda inmediatamente a un médico.

Para las especies de destino:

La fase de inducción al parto puede retrasarse cuando se administra ketoprofeno justo antes del parto. Por lo tanto, debe evitarse el uso del producto en bovinos en momentos próximos al parto. No utilizar en animales que hayan perdido completamente el apetito ya que ello podría dar lugar a una absorción insuficiente del ketoprofeno.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES QUE DEBAN OBSERVARSE AL ELIMINAR EL MEDICAMENTO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, SUS RESIDUOS

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

3/8/2005 (revisado el 10/11/2006).

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.