

ANNEXE I

**NOM, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGE DU MÉDICAMENT, ESPÈCES
ANIMALES, VOIES D'ADMINISTRATION ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ**

État membre	Demandeur ou titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie du produit	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Fréquence et d'administration	voie	Dose recommandée
Belgique, République tchèque, Danemark, Espagne, Finlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne et Slovaquie	Vetcare Ltd. P.O.Box 99 24101 Salo Finlande	Dolovet vet 2,4 g	Poudre	2,4 g de kétoprofène par sachet de 15 g de poudre	Bétail (animaux adultes pesant environ 600 kg).	Un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 à 3 jours. Mélanger la poudre dans de l'eau, par exemple dans une bouteille contenant ½ litre d'eau, bien mélanger et administrer immédiatement à l'animal par voie orale.		Un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 à 3 jours, ce qui correspond à 4 mg de kétoprofène par kg de poids corporel.
Autriche et Hongrie	Comme ci-dessus	Rifen 2,4g	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

1. Introduction et contexte

Dolovet vet 2,4 g poudre orale est une poudre présentée en sachets de 15 g, contenant chacun 2,4 g de kétoprofène. En Finlande, le médicament a été autorisé pour l'indication suivante : « Le traitement de la fièvre et de l'inflammation chez le bétail ». Il s'agit également de l'indication ayant fait l'objet de la demande au début de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM). Suite aux discussions au sein du CMD(v), l'indication proposée a été modifiée au cours de la PRM : « Pour le traitement des troubles douloureux (boiterie ancienne intermittente ; douleur abdominale) des animaux individuels. ».

La Finlande, État membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle concernant Dolovet vet 2,4 g poudre orale, a averti l'EMEA le 2 mars 2006 que le CMD(v) n'était pas parvenu à un accord sur ce produit. En vertu de l'article 33(4) de la directive 2001/82/CE, tel que modifié, le CVMP a été saisi de cette affaire.

Cette décision est justifiée par le fait que les autorités nationales compétentes de Belgique et de Norvège considèrent que ce médicament pourrait présenter un risque potentiel sérieux pour la santé des animaux, le dossier n'ayant pas apporté la preuve suffisante de l'efficacité du produit.

Le CVMP, dans le cadre de sa réunion du 14 au 16 mars 2006, a lancé une procédure de saisine en vertu de l'article 33(4) de la directive 2001/82/CE, tel que modifié, pour Dolovet vet 2,4 g poudre orale. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a été invité à justifier l'indication et la posologie, conformément aux discussions de la récente PRM. Le TAMM a été également invité à établir le lien entre les données des études pharmacocinétiques et des études de confirmation de dose pour démontrer l'efficacité. Les réponses ont été présentées à l'EMEA le 12 septembre 2006.

2. Discussion

Dans sa réponse, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) n'a pas complété le développement de l'argument préclinique déjà présenté lors de la procédure de reconnaissance mutuelle. En revanche, une étude de confirmation de dose, présentée avec la réponse, est considérée comme capitale pour l'évaluation de l'efficacité : « Dose confirmation of oral ketoprofen in endotoxin-induced mastitis in cows, Étude 06-131-LC, 7 août 2006 ». Lors des discussions au sein du group CMD(v), l'étude n'était pas disponible.

Le concept expérimental de l'étude simule une mammite toxique aiguë. 36 vaches en lactation saines ont subi une stimulation dans un quartier arrière, avec injection d'endotoxine Bacto *E. coli* 026:B6 lipopolysaccharide B (LPS). Le traitement a été effectué deux heures après la stimulation ; les groupes étaient les suivants : groupe A : solution saline, groupe B : 2 mg/kg de kétoprofène par voie orale, groupe C : 4 mg/kg de kétoprofène par voie orale et groupe D : 3 mg/kg de kétoprofène par injection intramusculaire. Les signes cliniques généraux et locaux, la production de lait, les numérotations de cellules somatiques, les taux de thromboxane B₂ dans le lait et le plasma, ainsi que les taux sériques de zinc, calcium, magnésium et cuivre ont été étudiés.

Après stimulation et traitement, la température rectale, les contractions ruminale et la fréquence respiratoire étaient nettement plus élevées dans le groupe sans traitement que dans les groupes traités. La taille des mamelles, l'aspect médiocre du lait et la douleur se sont avérés généralement plus élevés dans le groupe non traité. Le rendement laitier a baissé dans tous les groupes et a de nouveau augmenté après la stimulation, de façon similaire dans tous les groupes. Les numérotations des cellules somatiques ont été affectées par la stimulation ; on observe peu de différences entre les groupes.

Les résultats relatifs à la fréquence respiratoire, la température rectale et les contractions ruminale sont nettement meilleurs dans les groupes traités que chez les animaux non traités.

On observe une tendance pour la taille de mamelle dans le quartier inoculé, pour la douleur établie selon une échelle visuelle analogique (EVA) après palpation et pour l'aspect médiocre du lait (la

production de lait a été affectée de façon identique dans tous les groupes). La douleur dans le quartier infecté et la taille accrue sont des signes d'inflammation. Le signalement d'une différence de la taille de la mamelle dans le quartier inoculé dans tous les groupes sous ces conditions expérimentales mérite d'être mentionné. Un effet anti-oedémique est généralement évalué sur plusieurs jours et l'efficacité d'un AINS peut être considérée comme limité dans ce cas.

Les taux de thromboxane ont été mesurés dans le lait et le plasma. Contrairement au kétoprofène injectable, les résultats avec Dolovet ne sont pas « aussi nets » pour le lait que pour le plasma. Bien que tous les effets du kétoprofène ne soient pas couverts par l'activité sur le thromboxane (le kétoprofène possède également une activité sur la lipooxygénase), l'activité sur le thromboxane est un paramètre sensible, non seulement pour l'évaluation de l'inflammation dans ce modèle expérimental, mais également pour permettre l'extrapolation jusqu'à un certain point aux conditions en milieu réel.

Le rapport statistique indique que le nombre d'animaux utilisés ne permet pas d'établir d'équivalence (ni de non-infériorité) entre Dolovet contenant du kétoprofène administré par voie orale à la dose 4 mg/kg de poids corporel et Ketofen contenant du kétoprofène administré par injection intramusculaire à la dose de 3 mg/kg. En revanche, les données pharmacocinétiques permettant d'optimiser la dose (en maintenant l'exposition globale comparable pour les deux produits), on peut conclure que l'existence d'un lien permet d'appliquer l'utilisation bien implantée à Dolovet. Même si l'équivalence n'a pas été formellement démontrée, les deux produits ont des performances similaires lorsqu'ils sont comparés à un placebo en ce qui concerne plusieurs paramètres critiques, cliniques et autres (taux de thromboxane B2 dans le plasma). Si l'existence d'un lien est acceptée, les indications cliniques du kétofène, dont les données scientifiques figurent dans la littérature, doivent s'appliquer en grande partie à Dolovet. Par exemple, dans les applications génériques, un lien préclinique est établi permettant l'extrapolation aux conditions en milieu réel. Pour les applications génériques, la bioéquivalence doit être démontrée. Pour les dossiers d'usage bien établi, le lien peut être créé de manière moins stricte. Il serait déplacé de limiter les indications de Dolovet à celles testées (contrôle de la mammite endotoxémique).

3. Conclusion

La diminution de la pyrexie ou de la fièvre et la réduction de l'inflammation sont considérées comme des revendications cliniques importantes qui doivent être retenues car suffisamment et clairement démontrées.

Compte tenu des données fournies et de l'utilisation bien implantée du kétoprofène, le CVMP considère que la déclaration suivante peut être justifiée :

Réduction de l'inflammation et diminution de la fièvre chez des animaux individuels.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Dolovet vet 2,4 g poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 sachet = 15 g de poudre contient :

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins (adulte pesant environ 600 kg).

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Réduction de l'inflammation et diminution de la fièvre chez des animaux individuels.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser pour les animaux hypersensibles au kétoprofène ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdes (AINS). Ne pas utiliser pour les animaux ayant des ulcères gastro-intestinaux ou une grave insuffisance rénale, des troubles de coagulation ou une grave hypovolémie.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune connue.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

La dose recommandée et la durée du traitement ne doivent pas être dépassées. Ne pas utiliser chez les animaux qui ont complètement perdu leur appétit, car cela pourrait entraîner une absorption insuffisante de kétoprofène.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens {AINS} devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Il faudrait se laver les mains après l'administration du médicament. Si une personne avale accidentellement un sachet de 2,4 g de Dolovet en poudre (= 2400 mg de kétoprofène), cela peut lui causer une grave intoxication. Dans ce cas, prendre immédiatement contact avec un médecin.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Le kétoprofrène peut causer des effets indésirables typiques des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que de la diarrhée qui est causée par une irritation et une ulcération gastro-intestinales.

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

Aucun effet tératogène ou embryotoxique chez des animaux de laboratoire avec la dose recommandée de kétoprofrène n'a été mis en évidence. De telles études n'ont pas été effectuées chez les bovins. L'induction de la parturition chez les animaux de laboratoire a été constatée retardée lorsque le kétoprofène a été donné juste avant la parturition. C'est pourquoi l'utilisation du produit peu avant la parturition devrait être évitée.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Il ne faut pas utiliser d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) simultanément avec le produit et pendant 24 heures après la dernière dose de Dolovet, car les substances peuvent rivaliser en liant avec des protéines, ce qui entraînerait des effets toxiques. L'utilisation simultanée de glucocorticoïdes peut ajouter des effets indésirables sur le canal GI. L'utilisation simultanée de diurétiques de l'anse (par exemple furosémide) peut diminuer l'effet du diurétique.

4.9 Posologie et voie d'administration

Pour le bétail adulte pesant environ 600 kg poids vif : un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 – 3 jours. Cela correspond à 4 mg de kétoprofène/kg. La poudre devrait être mélangée avec de l'eau, par exemple dans une bouteille contenant ½ litre d'eau, bien agitée et administrée immédiatement par voie orale à un animal.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Le kétoprofène peut causer des effets indésirables typiques des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels qu'une diarrhée qui est causée par une irritation et une ulcération gastro-intestinales. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Dans les cas de surdose, une thérapie symptomatique devrait être donnée.

4.11 Temps d'attente

Viande et abats : 1 jour.

Lait : zéro jour.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Code ATCvet : QM01AE03

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le kétoprofène est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (NSAID) avec un effet anti-inflammatoire, antipyrrétique et analgésique. L'action anti-inflammatoire du kétoprofène est basée sur l'inhibition des enzymes cyclooxygénase et lipooxygénase. Le blocage de l'enzyme cyclooxygénase inhibe la formation des médiateurs d'inflammation PGE₂ et PGI₂. L'inhibition de l'enzyme lipooxygénase réduit la synthèse des leucotriens. Le kétoprofène inhibe la sécrétion de bradykinine qui est un médiateur chimique de la douleur et de l'inflammation. Il a été montré que le kétoprofène stabilise les membranes de cellules lysosomales. Il a été constaté que le kétoprofène inhibait la production de tromboxane B2 induite par l'endotoxine E.coli injectée par voie intraveineuse chez le bovin.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez le bovin, après la dose recommandée de 4 mg/kg de kétoprofène per os avant de donner le concentré, la plus haute concentration de kétoprofène dans le plasma ($C_{max} 3,9 \mu\text{g/ml}$) a été atteinte en environ 2 heures. La variation entre les veaux individuels était de 1-3 heures. La demi-vie de l'élimination après administration orale a été d'environ 4,5 heures. Des concentrations supérieures à 0,1 $\mu\text{g/ml}$ dans le plasma ont été mesurées 24 heures après l'administration du médicament. Il a été montré que l'effet anti-inflammatoire dans les tissus continue à s'exercer même après que la concentration dans le plasma a décliné. La biodisponibilité après un dosage oral est d'environ 76 %.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Maltodextrine
- Carmellose sodium

6.2 Incompatibilités

Aucune connue.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Le médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Sachet en laminé d'aluminium de 15 g qui est réemballé dans une boîte en carton.

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ce médicament doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vetcare Oy, B.P. 99, 24101 Salo.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FI 17182

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

FI : 22.09.2003

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10.11.2006

INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Dolovet 2,4 g poudre orale.

2. LISTE DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES

Kétoprofène 2,4 g, constit. Q.s. ad 15g.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

3 x 15g

5. ESPÈCES CIBLES

Bovins (adultes pesant environ 600 kg).

6. INDICATION(S)

-

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, POSOLOGIE

Par voie orale pour les bovins adultes pesant environ 600 kg de poids vif : un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 – 3 jours. Cela correspond à 4 mg de kétoprofrène /kg.

8. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 1 jour

Lait : zéro jour

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMOPTION

PÉR

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

-

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT**13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant**

À usage vétérinaire uniquement. A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS»

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Vetcare Oy, B.P. 99, 24101 Salo

Fabricant responsable de la libération des lots : Galena Oy, B.P. 1450, 70501 Kuopio, Finlande

16. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

XXXXX

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Dolovet vet 2,4 g poudre orale.

2. QUANTITÉ DE(S) PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Ketoprofène 2,4 g

3. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN NOMBRE DE DOSES

15 g

4. VOIE(S) D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Par voie orale pour les bovins adultes pesant environ 600 kg poids vif : un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 – 3 jours. Cela correspond à 4 mg de kétoprofène /kg.

5. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 1 jour

Lait : zéro jour

6. NUMÉRO DE LOT

Lot

7. DATE DE PÉREMOPTION

PÉR

8. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE»

À usage vétérinaire uniquement.

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dolovet vet 2,4 g poudre orale

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS DANS L'EEE, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Vetcare Oy, B.P. 99, 24101 Salo, Finlande.

Fabricant responsable de la libération des lots : Oy Galena Ltd, B.P. 1450, 70501 Kuopio, Finlande

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Dolovet vet 2,4 g poudre orale.

3. LISTE DU (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

1 sachet = 15 g de poudre contient 2,4 g de kétoprofène et des excipients jusqu'à 15 g.

4. INDICATION(S)

Réduction de l'inflammation et diminution de la fièvre chez des animaux individuels.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser pour les animaux ayant des ulcères gastro-intestinaux ou une grave insuffisance rénale, des troubles de coagulation ou une grave hypovolémie. Ne pas utiliser pour les animaux hypersensibles au kétoprofène ou à d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (comme l'aspirine ou la flunixin).

Il ne faut pas utiliser d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) simultanément avec le produit et pendant 24 heures après la dernière dose de Dolovet, car les substances peuvent rivaliser en liant avec des protéines, ce qui entraînerait des effets toxiques. L'utilisation simultanée de diurétiques de l'anse (par exemple furosémide) peut diminuer l'effet du diurétique.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Le kétoprofène peut causer des effets indésirables typiques des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que de la diarrhée qui est causée par une irritation et une ulcération gastro-intestinales.

Si vous constatez d'autres effets indésirables, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Bovins (adultes pesant environ 600 kg).

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Pour le bovins adultes pesant environ 600 kg poids vif : un sachet de 15 g une fois par jour pendant 1 – 3 jours. Cela correspond à 4 mg de kétoprofène /kg.

Voie d'administration : voie orale.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

La poudre devrait être mélangée avec de l'eau, par exemple dans une bouteille contenant ½ litre d'eau, bien agitée et administrée immédiatement par voie orale à un animal.

10. TEMPS D'ATTENTE

Viande et abats : 1 jour

Lait : zéro jour.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur le carton et le sachet.

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Pour l'utilisateur :

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens {AINS} devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Il faudrait se laver les mains après l'administration du médicament. Si une personne avale accidentellement un sachet de 2,4 g de Dolovet en poudre (= 2400 mg de kétoprofène), cela peut lui causer une grave intoxication. Dans ce cas, prendre immédiatement contact avec un médecin.

Pour l'espèce cible :

L'induction de la parturition peut être retardée lorsque le kétoprofène a été donné juste avant la parturition. C'est pourquoi l'utilisation de la spécialité chez la vache peu avant la parturition devrait être évitée.

Ne pas utiliser chez les animaux qui ont complètement perdu leur appétit, car cela pourrait entraîner une absorption insuffisante de kétoprofène.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS, LE CAS ÉCHÉANT

Tout médicament vétérinaire non utilisé et tout déchet dérivé de ce médicament vétérinaire doit être éliminé conformément aux exigences locales

14. DATE DE LA DERNIERE NOTICE APPROUVEE

3.8.2005 (révisée le 10.11.2006)

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour toute information concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.