

9. august 2010

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Dinalgen, oral opløsning til brug i drikkevand

**0. D.SP.NR**  
26046

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**  
Dinalgen

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Hver ml af produktet indeholder:  
300 mg ketoprofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Oral opløsning til brug i drikkevand.  
Klar gullig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Dyrearter**  
Kødkvæg og svin.

**4.2 Terapeutiske indikationer**  
Kødkvæg og svin:  
Reduktion af pyreksi og dyspnø i tilfælde af luftvejsslidelser i kombination med passende antiinfektiva.

**4.3 Kontraindikationer**  
Må ikke anvendes til pattende kalve.  
Må ikke anvendes til fastende dyr eller dyr med begrænset adgang til foder.  
Må ikke anvendes til dyr, hvor der er risiko for gastrointestinale forandringer, ulcerationer eller blødninger, for ikke at forværre deres tilstand.  
Må ikke anvendes til dyr, der er dehydrerede, hypovolæmiske eller hypotensive, på grund af risikoen for øget nyretoksicitet.

Må ikke anvendes til svin, der opfedes ekstensivt eller semi-ekstensivt på produktionsfarme med adgang til jord eller fremmedlegemer, der kan skade slimhinderne i mavesækken, eller med en høj parasitbelastning eller under svær stresstilstand.  
Må ikke anvendes til dyr, der lider af hjerte-, lever- eller nyreproblemer.  
Må ikke anvendes, hvor der er tegn på bloddyskrasi.  
Må ikke anvendes til dyr, der tidligere har vist tegn på overfølsomhed over for ketoprofen, acetylsalicylsyre eller et eller flere af hjælpestofferne.

Se også pkt. 4.7.

#### **4.4 Særlige advarsler**

Behandlede dyrs vandindtag bør følges for at sikre et passende indtag. Individuel medicinering, fortrinsvis ved injektion, er påkrævet, hvis det daglige vandindtag ikke er tilstrækkeligt.

#### **4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### **Særlige forsigtighedsregler for dyret**

Da ketoprofen kan fremkalde gastrointestinale ulcerationer, anbefales brugen af lægemidlet ikke i tilfælde af PMWS (Post Weaning Multisystemic Wasting Syndrome), da ulcerationer ofte forbindes med denne patologi.

For at reducere risikoen for bivirkninger må den anbefalede dosis eller behandlingsvarighed ikke overskrides.

Ved anvendelse til meget unge dyr er det nødvendigt at justere dosis nøjagtigt samt at foretage en tæt klinisk opfølgning.

For at reducere risikoen for ulcerationer bør lægemidlet administreres over 24 timer. Af sikkerhedshensyn bør den maksimale behandlingsvarighed ikke overskride 3 dage. Hvis der observeres bivirkninger, skal behandlingen straks stilles i bero, og en dyrelæge bør spørges til råds. Behandlingen af hele gruppen skal stilles i bero.

##### **Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet**

Personligt beskyttelsesudstyr i form af gummihandsker og sikkerhedsbriller bør anvendes, når veterinærlægemidlet blandes. I tilfælde af hændeligt spild på hud bør det berørte område omgående skylles med vand. I tilfælde af hændelig kontakt med øjnene skal øjnene omgående skylles grundigt med rent rindende vand. Søg lægehjælp, hvis irritationen fortsætter. Kontamineret tøj bør tages af, og eventuelle stænk på huden bør omgående vaskes af.

Vask hænder efter brug. Overfølsomhedsreaktioner (hududslæt, urtikaria) kan forekomme.

Personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet.

##### **Andre forsigtighedsregler**

Ingen.

#### 4.6 **Bivirkninger**

Indgift af ketoprofen i den anbefalede terapeutiske dosis i svin kan medføre superficiel og dyb erosion i mave-tarmkanalen.

Alvorlige bivirkninger af gastrisk art er i meget sjældne tilfælde blevet observeret hos kalve i fravænningsfasen under svære stressforhold (transport, dehydrering, faste m.v.). Tilfælde af mavesår med fatal udgang er blevet observeret hos sorte iberiske svin, hvilket har haft forbindelse med, at de er blevet opfedet på friland med en høj parasitbelastning og indtagelse af fremmedlegemer. Andre tilfælde i forbindelse med intensivt opdræt har været relateret til tvungne fastesituationer før eller under behandling.

Der kan forekomme forbigående blød fæces, som under alle omstændigheder forsvinder under eller ved afslutning af behandlingen.

Hvis der optræder bivirkninger, skal behandlingen af hele gruppen stilles i bero, og en dyrelæge bør spørges til råds.

#### 4.7 **Drægtighed, diegivning eller æglægning**

Må ikke anvendes til drægtige søer.

#### 4.8 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner mellem ketoprofen og de mest almindelige antibiotika er ikke blevet specifikt undersøgt. Indledende behandling med andre antiinflammatoriske lægemidler eller kortikosteroider kan medføre yderligere eller forværrede bivirkninger. Derfor bør der iagttages en behandlingsfri periode for sådanne lægemidler på mindst 24 timer før påbegyndelse af behandling med dette lægemiddel.

Den behandlingsfri periode bør imidlertid tage højde for de tidligere anvendte lægemidlers farmakologiske egenskaber. Dette lægemiddel må ikke administreres samtidigt med andre nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler eller glukokortikoider, da gastrointestinale ulcerationer kan blive forværret.

Ketoprofen binder i høj grad til plasmaproteiner. Samtidig administration af stoffer, der også har en høj binding til plasmaproteiner, kan konkurrere med ketoprofen, hvilket kan medføre toksiske virkninger som følge af den ubundne fraktion af lægemidlet. Antikoagulantia, især kumarinderivater såsom warfarin, bør ikke anvendes i kombination med ketoprofen.

Ved samtidig anvendelse af lægemidlet og diuretika eller mulige nefrotoksiske lægemidler er der en større risiko for udvikling af nyreforstyrrelser sekundært til den nedsatte gennemblødning, der forårsages af prostaglandinhæmningen.

#### 4.9 **Dosering og indgivelsesmåde**

*Dosering:*

**Kødkvæg:**

3 mg ketoprofen/kg legemsvægt/døgn oralt (svarende til 1 ml/100 kg legemsvægt/døgn af det færdige produkt).

**Svin:**

1,5-3 mg ketoprofen/kg legemsvægt/døgn oralt (svarende til 0,5-1 ml/100 kg legemsvægt/døgn af det færdige produkt). En 1,5 mg/kg-dosis er effektiv til behandling af milde til moderate febertilstande (kropstemperatur < 41 °C). I svære tilfælde skal dosis øges til 3 mg ketoprofen/kg legemsvægt.

Behandlingen bør gives i én dag. Behandlingen kan fortsættes i yderligere 1-2 dage efter en benefit/risk-vurdering foretaget af den ansvarlige dyrelæge (se også afsnit 4.4 og 4.6).

*Indgivelsesvej:*

Veterinærlægemidlet opløses i drikkevand og indgives oralt. Indgift over 24 timer anbefales. Drikkevandet med medicin bør være den eneste vandforsyning under behandlingen, og det bør udskiftes én gang hver 24. time. Produktet kan kommes direkte i hovedtanken eller introduceres via en vandfordelingspumpe. Når behandlingsperioden er slut, bør dyrene få vand uden medicin i.

Dyrene skal have fri adgang til foder og det vand, der indeholder produktet, før og under behandlingen. Påbegynd behandlingen af liggende dyr med lægemidlet i parenteral form. For at forebygge overdosering bør svinene grupperes i forhold til legemsvægt, og en gennemsnitsvægt bør estimeres så nøjagtigt som muligt.

Vandindtaget for de dyr, der skal behandles, bør måles før beregning af den samlede mængde lægemiddel, der skal indgives hver dag. For nøjagtigt at kunne beregne den mængde af lægemidlet, der skal tilsættes drikkevandet, er det nødvendigt at estimere gennemsnitsvægten og vandindtagelsen for de dyr, der skal behandles, baseret på gennemsnittet for dagene umiddelbart før behandling.

Hvis produktet indgives ved at tilsætte det direkte i drikkevandsbeholderen, skal denne indeholde nok vand til størrelsen af forbruget, der forventes de følgende 24 timer. Tilsæt den mængde produkt i beholderen, som fremkommer af følgende formel:

$$\text{ml Dinalgen, der skal tilsættes i vandbeholderen hver 24 timer} = \frac{\text{Gns. vægt pr. dyr (kg)} \times \text{antal dyr, der skal behandles} \times \text{dosis (ml/100 kg)}}{100}$$

Hvis produktet indgives ved hjælp af et direkte tilgangsrør i vandrørene uden først at blive fortyndet, opnås den korrekte koncentration af produktet ved at anvende følgende formel:

$$\text{ml Dinalgen /l drikkevand} = \frac{\text{Gns. vægt pr. dyr (kg)} \times \text{dosis (ml/100 kg)}}{\text{Gns. daglig vandindtagelse pr. dyr (l)} \times 100}$$

Hvis det er nødvendigt at fortynde produktet først, skal den resulterende koncentration tilpasses på behørig vis.

For at sikre at den korrekte dosis konsumeres gennem hele behandlingen, vil det være nødvendigt at justere den tilblandede mængde i drikkevandet dagligt.

#### 4.10 Overdosering

Overdosering med nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler kan medføre gastrointestinale ulcerationer, proteintab, lever- og nyresvigt. I tolerans-undersøgelser af lægemidlet, når det blev indgivet i kvæg og svin via drikkevandet, havde op mod 25 % af de dyr, der blev behandlet med fem gange den anbefalede maksimale dosis (15 mg/kg) i tre dage eller med den anbefalede dosis (3 mg/kg) i tre gange den anbefalede maksimale behandlingstid (9 dage), gastriske ulcererende læsioner. Tidlige tegn på toksicitet omfatter tab af appetit, blød afføring eller diaré. Hvis der observeres symptomer på overdosering, bør symptomatisk behandling iværksættes. Forekomsten af ulcerationer er dosisafhængig til en vis grad.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

Kød og indvolde: 24 timer

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

ATCvet-kode: QM 01 AE 03

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antireumatiske produkter, non-steroider, propionsyrederivater.

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Ketoprofen, 2-(3-benzoylphenyl) propionsyre, er et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel, der hører til arylpropionsyre-gruppen. Ketoprofen virker ved at hæmme biosyntesen af prostaglandiner (PGE<sub>2</sub> og PGF<sub>2</sub>α) uden at ændre på forholdet mellem PGE<sub>2</sub>/PGF<sub>2</sub>α og thromboxaner. Denne virkningsmekanisme resulterer i den antiinflammatoriske, antipyretiske og analgetiske aktivitet. Disse egenskaber tilskrives også dens hæmmende effekt på bradykinin og superoxidationer samt dens stabiliserende virkning på lysosomale membraner.

Den antiinflammatoriske virkning forstærkes ved enantiomer-konversionen af (R)-enantiomeren til (S)-enantiomeren. Det er kendt, at (S)-enantiomeren understøtter ketoprofens antiinflammatoriske virkning.

#### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgivelse absorberes ketoprofen let og binder sig stærkt til plasmaproteiner. Ketoprofen metaboliseres i leveren og omdannes til et karbonyl-reduceret derivat, RP69400-metabolitten. Det udskilles primært gennem nyrerne og i mindre omfang i fæces.

##### **Kødkvæg:**

Efter oral sondemadning af en dosis på 3 mg/kg til fedekalve absorberes ketoprofen hurtigt (F = 100 %). Maksimale koncentrationer (C<sub>max</sub>) på 3,7 µg/ml (2,5-4,5 µg/ml) opnås efter 72 minutter (0,33-2 timer) efter indgift (T<sub>max</sub>). Efter absorption er farmakokinetikken for ketoprofen karakteriseret ved et lavt distributionsvolumen (0,5 l/kg) og en kort halveringstid i plasma (2,2 timer).

Efter gentagen oral indgift via drikkevandet til kalve har den kinetiske profil i overordnede træk to forskellige faser pr. behandlingsdag, der er klart relateret til døgnrytmen, som påvirkede dyrets vandindtag. Den første fase (første 9 timer efter behandling) svarede til absorptionsfasen for lægemidlet. Set i forhold til den hurtige absorptionsfase ved enkeltindgift skyldes den længere absorptionsfase ved gentagen indgift indgivelsesvejen: Ketoprofen indgivet via drikkevandet indtages sparsomt af dyrene i løbet af dagen. Eliminationsfasen observeret i de følgende timer er direkte relateret til dyrenes lave indtag

af drikkevand i løbet af natten. Når lægemidlet blev indgivet ved 3 mg/kg/døgn gennem 3 dage via drikkevand, var den observerede C<sub>max</sub> 1,9 µg/ml (1,6-2,4 µg/ml), og T<sub>max</sub> var 32 timer (9-57 timer) efter påbegyndelse af indgift.

#### **Svin:**

Efter oral sondemadning hos svin af en dosis på 3 mg ketoprofen/kg opnås en maksimal koncentration (C<sub>max</sub>) på 10,6 µg/ml (2,2-17,2 µg/ml) gennemsnitligt 60 minutter (0,33-2 timer) efter indgift (T<sub>max</sub>). Den absolutte biotilgængelighed er høj (84 %).

Distributionsvolumenet efter intravenøs indgivelse er lavt (V<sub>d</sub>=0,2 l/kg), og halveringstiden er kort (t<sub>1/2</sub>= 2,0 t). Clearance i plasma er 0,06 l/kg/t.

Når lægemidlet blev indgivet ved 3 mg/kg/døgn gennem 3 dage via drikkevand hos svin, lignede den kinetiske profil den for kvæg. Den observerede C<sub>max</sub> var 2,7 µg/ml (1,4-4,2 µg/ml), og T<sub>max</sub> var 16 timer (6-57 timer) efter påbegyndelse af indgift.

### **5.3 Miljømæssige forhold**

-

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

L-arginin  
Vandfri citronsyre til pH-justering  
Renset vand.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ingen kendte.

### **6.3 Opbevaringstid**

I salgspakning: 3 år  
Efter første åbning af beholderen: 3 måneder  
Efter rekonstituering i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold flaske tæt tillukket.

### **6.5 Emballage**

Beholderart: Hvid HDPE/LDPE-flaske (100 ml) og HDPE-flaske (500 ml) med HDPE-skruelåg  
Pakningsstørrelse: Flaske à 100 og 500 ml  
Indeholder et graduert 30 ml-doseringsbæger til nøjagtig dosering.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald**

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A.  
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221  
08041 – Barcelona  
Spanien

**Dansk repræsentant**

ScanVet animal Health A/S  
Kongevejen 66  
3480 Fredensborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

43663

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. april 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. august 2010

**11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**

BP