

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladel se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearter	Administratio nsvej
Østrig	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Bulgarien	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Tjekkiet	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Estland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladel se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearter	Administratio nsvej
Grækenland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Finland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Frankrig	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Ungarn	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Irland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladel se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearter	Administratio nsvej
Island	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Letland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Holland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Norge	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladel se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearter	Administratio nsvej
Portugal	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Rumænien	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Sverige	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Slovakiet	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal
Slovenien	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal

Medlemsstat EU/EØS	Ansøger/indehaver af markedsføringstilladel se	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearter	Administratio nsvej
Det Forenede Kongerige	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	injektionsvæsk e, opløsning	Kvæg, svin, får, geder, heste, hunde, katte, marsvin, hamstere, kaniner, rotter og mus	intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelse

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Ketabel 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Ketabel 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne (herefter Ketabel) indeholder 100 mg ketamin som aktivt stof pr. ml produkt. Ketamin tilhører gruppen af dissociative anæstetika. Ketabel er indiceret i kombination med et beroligende middel til immobilisering, sedering og generel anæstesi hos kvæg, svin, får, geder, hunde, katte, heste, marsvin, hamstre, kaniner, rotter og mus.

Ansøgeren (Bela-Pharm GmbH & Co. KG) indsendte en ansøgning om markedsføringstilladelse for Ketabel gennem den decentrale procedure (FR/V/0338/001/DC) i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF under henvisning til referencelægemidlet Imalgene 1000, der har været godkendt i Frankrig siden 1992. Ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indgivet til Frankrig som referencemedlemsstat og Østrig, Bulgarien, Tjekkiet, Tyskland, Estland, Grækenland, Finland, Ungarn, Irland, Island, Litauen, Letland, Nederlandene, Norge, Portugal, Rumænien, Sverige, Slovenien, Slovakiet og Det Forenede Kongerige som berørte medlemsstater.

Under den decentrale procedure gav Tyskland udtryk for, at Ketabel kunne udgøre en potentiel alvorlig risiko for menneskers sundhed. Navnlig fandt Tyskland, at Ketabel er væsentligt forskelligt fra referencelægemidlet Imalgene 1000, idet det har et indehold af hjælpestoffet propylenglycol på ca. 10 %, og at denne forskel kan være tilstrækkelig til at ændre eller påvirke restkoncentrationen af det aktive stof på injektionsstedet, når Ketabel indgives intramuskulært hos kvæg, svin, får og geder. Disse spørgsmål forblev uafklarede, og i medfør af artikel 33, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF blev de derfor indbragt for CMDv (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – lægemidler til dyr). Da de af Tyskland rejste spørgsmål forblev uafklarede, var de berørte medlemsstater ikke i stand til at nå til enighed om markedsføringstilladelsen for lægemidlet Ketabel, hvorfor sagen den 5. juli 2019 blev indbragt for CVMP i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF.

Udvalget blev anmodet om at gennemgå de spørgsmål, som blev rejst af Tyskland, og konkludere, om der burde udstedes en markedsføringstilladelse for Ketabel.

2. Vurdering af de fremlagte data

I denne indbringelsesprocedure er udvalget blevet bedt om at vurdere, om en tilbageholdelsestid på 1 dag for kød og indmad med en begrænsning af injektionsvolumenet til 20 ml er tilstrækkeligt til at garantere forbrugersikkerheden, når Ketabel indgives intramuskulært hos kvæg, svin, får og geder.

Formuleringen af Ketabel er forskellig fra referencelægemidlet, Imalgene 1000, idet Ketabel indeholder 10 % propylenglycol. Under vurderingen i forbindelse med den decentrale procedure for Ketabel (FR/V/0338/001/DC) blev det konkluderet, at hjælpestoffet propylenglycol blev tilsat for at forbedre formuleringen af referencelægemidlet med hensyn til antimikrobiel konservering uden at afvige kvalitativt fra referencelægemidlet, for så vidt angår anvendt konserveringsstof (chlorobutanol).

Veterinærlægemidlet Ketabel indgives intramuskulært hos måldyrerne kvæg, svin, får og geder. Under vurderingen i forbindelse med den decentrale procedure for Ketabel (FR/V/0338/001/DC) blev det konkluderet, at bioækvivalensen med referencelægemidlet (Imalgene 1000) var påvist på grundlag af en biowaiver i henhold til pkt. 7., stk. 1, litra b), i CVMP's retningslinjer for gennemførelse af

bioækvivalensstudier af veterinærlægemidler (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹: *"For products intended for intramuscular, subcutaneous or systemically acting topical administration, bioequivalence studies are not required in cases when the product is of the same type of solution, contains the same concentration of the active substance and comparable excipients in similar amounts as the reference product"* (for produkter til intramuskulær, subkutan eller systemisk virkende topisk administration er bioækvivalensstudier ikke påkrævet i tilfælde, hvor produktet er af samme type opløsning, indeholder den samme koncentration af aktivt stof og sammenlignelige hjælpestoffer i samme mængder som referenceproduktet).

Udvalget fik ikke forelagt produktspecifikke data til støtte for tilbageholdelsestiden for kød og indmad efter intramuskulær administration af Ketabel. Der blev imidlertid fremlagt oplysninger om restkoncentrationers adfærd på administrationsstedet i overensstemmelse med de førnævnte CVMP-retningslinjer for bioækvivalens (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3).

Ketamin er et farmakologisk aktivt stof, der er opført i tabel 1 i bilaget til Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010² uden krav til maksimalgrænseværdi (MRL). På grundlag af det fremlagte restkoncentrationsstudie for fastsættelse af MRL'er (der blev ikke fundet restkoncentrationer ved injektionsstedet 24 timer efter intramuskulær administration), det faktum, at ketamin anvendes i sjældne tilfælde til behandling af enkelte dyr, det faktum, at dyrene formentlig ikke bliver sendt til slagtning under eller umiddelbart efter behandlingen, og det faktum, at ketamin absorberes hurtigt og udskilles hurtigt og i omfattende grad, fandt udvalget det ikke nødvendigt at fastsætte en MRL for ketamin (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

For hjælpestoffet propylenglycol fastsatte CVMP et acceptabelt dagligt indtag på 0-25 mg/kg legemsvægt (svarende til 1,5 g/dag for en voksen på 60 kg) med statussen "MRL ikke påkrævet" (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

I det værste tænkelige scenarie kan injektionsstedet hos kvæg, der er blevet behandlet med Ketabel, indeholde op til 2 g propylenglycol (den maksimale intramuskulære dosis hos kvæg er 4 mg ketamin pr. kg legemsvægt; dvs. 2.000 mg ketamin for en ko på 500 kg, dvs. 20 ml opløsning, der indeholder 2.000 mg propylenglycol [propylenglycol = 100 mg/ml]).

For svin er den beregnede intramuskulære dosis op til 20 mg ketamin pr. kg legemsvægt, og dette ville medføre en absolut mængde på 4.000 mg propylenglycol ved injektionsstedet (ved en legemsvægt på 200 kg).

Den samlede mængde propylenglycol, der indgives (2 g for kvæg og 4 g for svin) på injektionsstedet ved administration af lægemidlet, overstiger det acceptable daglige indtag på 1,5 g pr. person. På grundlag af disse beregninger har ansøgeren som yderligere forholdsregler foreslået en tilbageholdelsestid på 1 dag og en begrænsning af injektionsvolumenet til 20 ml. Tilbageholdelsestiden på 1 dag anses som sikker, da det ikke forventes, at de 2 g propylenglycol forbliver på injektionsstedet i 24 timer efter indgivelsen, da absorptionen af propylenglycol som tidligere nævnt sker meget hurtigt (rapport fra International Program on Chemical Safety⁵; Kakemi et al. 1972⁶).

¹ Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products.

www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-3_en.pdf

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-5/req_2010_37/reg_2010_37_en.pdf

³ Ketamine MRL summary report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

⁴ Propylene glycol MRL summary report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/propylene-glycol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf

⁵ Report of the International Program on Chemical Safety. Propylene glycol. <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim443.htm>

Det kan forudsiges, at de 10 % propylenglycol ikke vil forsinke ketaminabsorptionen på injektionsstedet af følgende grunde:

A. Den meget hurtige og omfattende absorption af ketamin efter intramuskulær injektion

Data fra offentliggjort litteratur blev fremlagt for at understrege, at absorptionen af ketamin efter intramuskulær administration generelt er hurtig hos mennesker og svin med ca. 100 % biotilgængelighed (WHO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Det fremgår af 2015-rapporten fra Verdenssundhedsorganisationen (WHO) om ketamin, at dette aktive stof absorberes hurtigt, når det administreres intramuskulært; $T_{\max}$ nås 1-15 minutter efter intramuskulær administration hos mennesker.

Den sammenfattende rapport om MRL for ketamin (EMA/MRL/315/97-FINAL) indikerer, at absorptionen fra injektionsstedet er hurtig med en $T_{\max}$ på 10 minutter.

Ansøgeren har henvist til et farmakokinetisk studie (Löscher *et al.* 1990), hvor intravenøs og intramuskulær administration af 15 mg ketamin pr. kg legemsvægt blev sammenlignet hos seks raske svin (og to søer), og hvor plasmakoncentrationerne blev monitoreret over 8 timer. Dette studie viser, at absorption og eliminering af ketamin sker meget hurtigt efter intramuskulær administration hos svin ($T_{\max}$ = 7,2 minutter og eliminationshalveringstid = 2,2 timer). Der er fastslået en biotilgængelighed på 100 % for intramuskulært indgivet ketamin. Data bekræfter, at ketaminet absorberes fuldt ud fra injektionsstedet efter intramuskulær administration.

B. Den meget hurtige absorption af propylenglycol efter intramuskulær injektion

I rapporten fra det internationale program for sikkerhed i forbindelse med kemikalier er absorptionen af propylenglycol administreret parenteralt angivet som øjeblikkelig.

Propylenglycols egenskaber er kompatible med en meget hurtig absorption på injektionsstedet, da det er en solvent med lav molekylvægt (76,09 g/mol), som er meget opløselig i vand. Dette blev bekræftet af Kakemi *et al.* (1972), som viste, at absorption af propylenglycol på injektionsstedet hos rotter sker inden for minutter (absorptionshastighed på ca. 0,4/min.) for en 10 %-koncentreret opløsning. Denne publikation viste også, at 10 % propylenglycol i en opløsning, der indeholder isonicotinamid, kun medfører en lille ændring af absorptionen af propylenglycol og isonicotinamid (absorptionshastighedskonstant på 0,4/min. versus 0,5/min., når propylenglycol ikke er til stede). Kakemi *et al.* (1972) viste også, at forudsigelsen af absorptionshastigheden for et lægemiddel fra en injicerbar opløsning kan være mulig som funktion af opløsningens viskositet, forudsat at solventerne har en forholdsvis lav vægt og beskeden lokal effekt.

C. Det faktum, at det generiske lægemiddels og det veterinære referencelægemiddels fysisk-kemiske egenskaber er meget ens.

Relevante fysisk-kemiske karakteristika for formuleringen af det ansøgte produkt og referenceproduktet er blevet analyseret.

Det bør bemærkes, at disse vandige produkters viskositet og densitet svarer til vands. Dette kan forklares ved det faktum, at propylenglycol kun udgør 10 % af formuleringen, mens vand udgør 80 %.

⁶ Kakemi K., Sezaki H., Okumura K., Kobayashi H., Furusawa S. Absorption of drugs from the skeletal muscle of the rats. 3. Effect of water-soluble adjuvants and vehicles on the intramuscular absorption. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1972 Mar; 20(3):443-51.

⁷ Ketamine (INN) - Update Review Report. Agenda item 6.1. 37th Expert Committee on Drug Dependence (2015). [https://api-cr.eudra.org/dossiers/Article%2033\(4\)/sequences/2019-10-08_3/documents/who-2015.pdf](https://api-cr.eudra.org/dossiers/Article%2033(4)/sequences/2019-10-08_3/documents/who-2015.pdf)

⁸ Löscher W., Ganter M. and Fassbender C.P. Correlation between drug and metabolite concentrations in plasma and anesthetic action of ketamine in swine. Am J Vet Res 1990 Mar; 51(3):391-8.

⁹ Grant I.S., Nimmo W.S., Clements J.A. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. Br J Anaesth. 1981 Aug; 53(8):805-10.

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

Bela-Pharm GmbH & Co. KG har indsendt en ansøgning om markedsføringstilladelse gennem den decentrale procedure i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF (dvs. ansøgning for et generisk lægemiddel) for Ketabel 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne. Ketabel er en injektionsvæske, opløsning, der indeholder 100 mg ketamin pr. ml som aktivt stof. Ketabel er forskelligt fra referencelægemidlet Imalgene 1000, idet det indeholder 10 % propylenglycol (som solvens med konserverende egenskaber).

CVMP fik ikke forelagt specifikke restkoncentrationsdata for Ketabel. Relevansen af en tilbageholdelsestid på 1 dag med en begrænsning af injektionsvolumenet til 20 ml blev drøftet under denne indbringelsesprocedure.

Vurdering af fordele

Kvaliteten og virkningen af Ketabel er ikke blevet vurderet i forbindelse med denne indbringelsesprocedure, men blev vurderet i den forudgående decentrale procedure. Fordelene ved Ketabel er ekstrapoleret fra fordelene ved referencelægemidlet Imalgene 1000, idet bioækvivalensen er blevet godtaget. De anførte indikationer for Ketabel er immobilisering, sedering og generel anæstesi i kombination med et beroligende middel.

Som følge af det juridiske grundlag for denne ansøgning om markedsføringstilladelse (artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF – ansøgning for et generisk lægemiddel) og den tilfredsstillende begrundelse for dispensation fra kravet om påvisning af bioækvivalens med referencelægemidlet i overensstemmelse med pkt. 7.1, litra b, i CVMP's retningslinjer for gennemførelse af bioækvivalensstudier for veterinærlægemidler (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) er der ikke fremlagt hverken ikke-kliniske eller kliniske data.

Vurdering af risici

Ketamin er et farmakologisk virksomt stof, der er opført i tabel 1 i bilaget til Kommissionens forordning (EU) nr. 37/2010 uden krav til maksimalgrænseværdi (MRL) og uden fastsat acceptabelt dagligt indtag (ADI).

Udvalget bemærkede, at der ikke foreligger restkoncentrationsdata for Ketabel. I betragtning af den meget hurtige og omfattende absorption af ketamin og propylenglycol efter intramuskulær injektion samt det faktum, at formuleringen af og de fysisk-kemiske egenskaber ved Ketabel og referencelægemidlet minder meget om hinanden, forventes det imidlertid, at der ikke vil være forskellige absorptionshastigheder fra injektionsstedet.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de tilgængelige data og for at sikre forbrugersikkerheden ved fødevarer fra dyr behandlet med Ketabel finder udvalget, at den foreslåede tilbageholdelsestid på 1 dag for kød og indmad med en begrænsning af det maksimale injektionsvolumen til 20 ml kan accepteres som sikker for forbrugerne.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Samlet set konkluderer udvalget, at de betænkeligheder, som Tyskland gav udtryk for, ikke bør stå i vejen for udstedelse af en markedsføringstilladelse, hvor tilbageholdelsestiden fastsættes til 1 dag med begrænsning af injektionsvolumenet til 20 ml. Det er på tilfredsstillende vis dokumenteret, at hjælpestoffet propylenglycol ikke påvirker sikkerheden ved dette veterinærlægemiddel sammenholdt med referencelægemidlet.

Begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelse for Ketabel

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På grundlag af de tilgængelige data konkluderer udvalget, at de forskellige formuleringer af Ketabel og referencelægemidlet ikke har nogen betydning for absorptionen af ketamin på injektionsstedet efter intramuskulær administration.
- Udvalget er af den opfattelse, at en tilbageholdelsestid på 1 dag for kød og indmad med en begrænsning af injektionsvolumenet til 20 ml er tilstrækkeligt til at garantere forbrugersikkerheden, når Ketabel indgives intramuskulært hos kvæg, svin, får og geder.

Derfor anbefaler CVMP udstedelse af markedsføringstilladelse for Ketabel 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning, og relaterede navne (se bilag 1). Produktinformationen (produktresumé, etikettering og indlægsseddel) fastholdes i den endelige version som aftalt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag 3.

Bilag III

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i Koordinationsgruppen.