

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τις οδούς χορήγησης και τους αιτούντες στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Βουλγαρία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Εσθονία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ελλάδα	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Φινλανδία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Γαλλία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ουγγαρία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ιρλανδία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ισλανδία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Λιθουανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λετονία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Ολλανδία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Νορβηγία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Πορτογαλία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ρουμανία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Σουηδία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Σλοβακία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση
Σλοβενία	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	Ονομασία	INN	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml Solution for Injection	Κεταμίνη	100 mg/	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, χοίροι, αιγοπρόβατα, άλογα, σκύλοι, γάτες, ινδικά χοιρίδια, χάμστερ, κουνέλια, αρουραίοι και ποντικοί	Ενδοφλέβια, ενδομυϊκή και ενδοπεριτοναϊκή χρήση

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Ketabel 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Ketabel 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (αποκαλούμενο εφεξής Ketabel) περιέχει 100 mg κεταμίνης ως δραστικής ουσίας ανά ml προϊόντος. Η κεταμίνη ανήκει στην ομάδα των διαχωριστικών αναισθητικών. Το Ketabel ενδείκνυται σε συνδυασμό με κατασταλτικό παράγοντα για ακινητοποίηση, καταστολή και γενική αναισθησία σε βοοειδή, χοίρους, πρόβατα, αίγες, σκύλους, γάτες, ίππους, ινδικά χοιρίδια, κρικητούς, κονίκλους, επίμυες και μύες.

Ο αιτών, η Bela-Pharm GmbH & Co. KG, υπέβαλε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας (FR/V/0338/001/DC) δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK για το Ketabel, παραπέμποντας στο προϊόν αναφοράς Imalgene 1000 που έχει εγκριθεί στη Γαλλία από το 1992. Η αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας υπεβλήθη στη Γαλλία ως κράτος μέλος αναφοράς και στην Αυστρία, τη Βουλγαρία, την Τσεχική Δημοκρατία, τη Γερμανία, την Εσθονία, την Ελλάδα, τη Φινλανδία, την Ουγγαρία, την Ιρλανδία, την Ισλανδία, τη Λιθουανία, τη Λετονία, τις Κάτω Χώρες, τη Νορβηγία, την Πορτογαλία, τη Ρουμανία, τη Σουηδία, τη Σλοβενία, τη Σλοβακία και το Ηνωμένο Βασίλειο ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, η Γερμανία έκρινε ότι το Ketabel συνιστά ενδεχομένως πιθανό σοβαρό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία. Ειδικότερα, η Γερμανία έκρινε ότι το Ketabel διαφέρει ουσιαστικά από το προϊόν αναφοράς Imalgene 1000, καθώς περιέχει το έκδοχο προπυλενογλυκόλη σε ποσοστό περίπου 10%, και η διαφορά αυτή θα μπορούσε να αρκεί για να τροποποιηθεί ή να παρεμποδιστεί η μείωση των καταλοίπων της δραστικής ουσίας στο σημείο της ένεσης, στην περίπτωση χορήγησης του Ketabel σε βοοειδή, χοίρους, πρόβατα και αίγες μέσω της ενδομυϊκής οδού. Τα ζητήματα αυτά δεν επιλύθηκαν και παραπέμφθηκαν στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)) δυνάμει του άρθρου 33 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK. Επειδή τα ζητήματα που ήγειρε η Γερμανία παρέμειναν ανεπίλυτα, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν κατέληξαν σε συμφωνία σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας του Ketabel και, κατά συνέπεια, στις 5 Ιουλίου 2019, το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) δυνάμει του άρθρου 33 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/EK.

Ζητήθηκε από την Επιτροπή να εξετάσει τα ζητήματα που ήγειρε η Γερμανία και να αποφανθεί κατά πόσον θα πρέπει να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το Ketabel.

2. Αξιολόγηση των υποβληθέντων στοιχείων

Στην εν λόγω διαδικασία παραπομπής, ζητήθηκε από την Επιτροπή να εξετάσει εάν ένας χρόνος αναμονής 1 ημέρας για κρέας και εδώδιμους ιστούς σε συνδυασμό με περιορισμό του όγκου της ένεσης στα 20 ml θα συνιστούσαν επαρκή εγγύηση για την ασφάλεια των καταναλωτών, στην περίπτωση χορήγησης του Ketabel σε βοοειδή, χοίρους, πρόβατα και αίγες μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Το σκεύασμα του Ketabel διαφέρει από το προϊόν αναφοράς, Imalgene 1000, καθώς περιέχει προπυλενογλυκόλη σε ποσοστό 10 %. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Ketabel (FR/V/0338/001/DC), διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι το έκδοχο προπυλενογλυκόλη προστέθηκε προκειμένου να βελτιωθεί το σκεύασμα του προϊόντος αναφοράς σε ό,τι

αφορά την αντιμικροβιακή προστασία, χωρίς ποιοτική διαφοροποίηση από το προϊόν αναφοράς σε ό,τι αφορά το χρησιμοποιούμενο συντηρητικό (χλωροβουτανόλη).

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Ketabel χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού στα είδη ζώων-στόχους, βοοειδή, χοίρους, πρόβατα και αίγες. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Ketabel (FR/V/0338/001/DC), διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η βιοϊσοδυναμία με το προϊόν αναφοράς (Imalgene 1000) καταδείχθηκε βάσει μιας αίτησης απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με την παράγραφο 7.1.β της κατευθυντήριας οδηγίας της CVMP σχετικά με τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (EMA/CVMP/016/2000-Αναθ.3)¹: «Για προϊόντα που προορίζονται για ενδομυϊκή, υποδόρια ή συστηματικώς δρούσα τοπική χορήγηση, δεν απαιτούνται μελέτες βιοϊσοδυναμίας στις περιπτώσεις όπου το προϊόν είναι του ιδίου τύπου διαλύματος, περιέχει την ίδια συγκέντρωση δραστικής ουσίας και συγκρίσιμα έκδοχα σε παρόμοιες ποσότητες με το προϊόν αναφοράς.»

Η Επιτροπή δεν είχε στη διάθεσή της ειδικά για το προϊόν δεδομένα προς υποστήριξη του χρόνου αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς μετά την ενδομυϊκή χορήγηση του Ketabel. Ωστόσο, σε συμμόρφωση προς την προαναφερθείσα κατευθυντήρια οδηγία της CVMP σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία (EMA/CVMP/016/2000-Αναθ.3), παρασχέθηκαν πληροφορίες αναφορικά με τη συμπεριφορά των καταλοίπων στο σημείο της χορήγησης.

Η κεταμίνη είναι μια φαρμακολογικώς δραστική ουσία που περιλαμβάνεται στον πίνακα 1 του παραρτήματος του κανονισμού αριθ. 37/2010² της Επιτροπής με την επισήμανση ότι δεν απαιτούνται ανώτατα όρια καταλοίπων (ΑΟΚ). Βάσει της μελέτης καταλοίπων που παρασχέθηκε για τη θέσπιση των ΑΟΚ (δεν ανευρέθη κανένα κατάλοιπο στο σημείο της ένεσης 24 ώρες μετά την ενδομυϊκή χορήγηση), του γεγονότος ότι η κεταμίνη δεν χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία μεμονωμένων ζώων, του γεγονότος ότι τα ζώα είναι απίθανο να αποσταλούν για σφαγή κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία και του γεγονότος ότι η κεταμίνη απορροφάται ταχέως και απεκκρίνεται ταχέως και εκτεταμένα, η Επιτροπή δεν έκρινε απαραίτητο να θεσπιστεί ΑΟΚ για την κεταμίνη (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-ΤΕΛΙΚΟ)³.

Σε ό,τι αφορά το έκδοχο προπυλενογλυκόλη, θεσπίστηκε από την CVMP μια αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη 0-25 mg/kg σωματικού βάρους (που ισοδυναμεί με 1,5 g/ημέρα για έναν ενήλικα βάρους 60 kg), με κατάσταση «δεν απαιτούνται ανώτατα όρια καταλοίπων (ΑΟΚ)» (EMEA/MRL/130/96-ΤΕΛΙΚΟ)⁴.

Σύμφωνα με ένα σενάριο χειρότερης περίπτωσης, ένα σημείο ένεσης σε βοοειδές που έλαβε θεραπεία με Ketabel θα μπορούσε να περιέχει έως και 2 g προπυλενογλυκόλης [με μέγιστη ενδομυϊκή δόση κεταμίνης για βοοειδή της τάξης των 4 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, αυτό θα σήμαινε 2 000 mg κεταμίνης για μια αγελάδα βάρους 500 kg, ήτοι, 20 ml διαλύματος, το οποίο περιέχει 2 000 mg προπυλενογλυκόλης (προπυλενογλυκόλη = 100 mg/ml)].

Για τους χοίρους, η προβλεπόμενη ενδομυϊκή δόση κεταμίνης είναι έως και 20 mg/kg σωματικού βάρους και αυτό θα οδηγούσε σε μια απόλυτη ποσότητα προπυλενογλυκόλης της τάξης των 4 000 mg στο σημείο της ένεσης (με την παραδοχή σωματικού βάρους της τάξης των 200 kg).

Η συνολική ποσότητα της χορηγούμενης προπυλενογλυκόλης (2 g για τα βοοειδή και 4 g για τους χοίρους) στο σημείο της ένεσης κατά τον χρόνο χορήγησης του προϊόντος υπερβαίνει την αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη του 1,5 g ανά άτομο ανά ημέρα. Βάσει αυτών των υπολογισμών, ο αιτών πρότεινε ως πρόσθετα μέτρα προφύλαξης χρόνο αναμονής 1 ημέρας και περιορισμό του όγκου της ένεσης στα 20 ml.

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/files/eudralex/vol-5/req_2010_37/req_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

Ο χρόνος αναμονής της 1 ημέρας κρίνεται ασφαλής δεδομένου ότι δεν αναμένεται να παραμείνουν τα 2 g προπυλενογλυκόλης στο σημείο της ένεσης 24 ώρες μετά τη χορήγηση, καθώς, όπως εξηγείται κατωτέρω, είναι γνωστό ότι η απορρόφηση της προπυλενογλυκόλης είναι πολύ ταχεία (έκθεση του Διεθνούς Προγράμματος για την Ασφάλεια των Χημικών Ουσιών⁵, Kakemi *et al.* 1972⁶).

Μπορεί να προβλεφθεί ότι η προπυλενογλυκόλη σε ποσοστό 10 % δεν θα επιβραδύνει την απορρόφηση της κεταμίνης στο σημείο της ένεσης με βάση τα εξής:

A. Την πολύ ταχεία και υψηλή απορρόφηση της κεταμίνης μετά από ενδομυϊκή ένεση

Παρασχέθηκαν δεδομένα από δημοσιευμένη βιβλιογραφία προκειμένου να τονιστεί ότι η απορρόφηση της κεταμίνης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση είναι σε γενικές γραμμές ταχεία στον άνθρωπο και στους χοίρους, με βιοδιαθεσιμότητα περίπου 100 % (WHO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Στην έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την κεταμίνη το 2015, υποδεικνύεται ότι η εν λόγω δραστική ουσία απορροφάται ταχέως όταν χορηγείται μέσω της ενδομυϊκής οδού. Στον άνθρωπο, ο T_{max} επιτυγχάνεται σε διάστημα 5 έως 15 λεπτών μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

Στη συνοπτική έκθεση των ΑΟΚ για την κεταμίνη (EMEA/MRL/315/97-ΤΕΛΙΚΟ) υποδεικνύεται ότι η απορρόφηση από το σημείο της ένεσης είναι ταχεία με T_{max} της τάξης των 10 λεπτών.

Ο αιτών παρέθεσε μια φαρμακοκινητική μελέτη (Löscher *et al.* 1990) κατά την οποία συγκρίθηκε η ενδοφλέβια και η ενδομυϊκή χορήγηση κεταμίνης σε δόση 15 mg ανά κιλό σωματικού βάρους σε έξι υγιείς χοίρους (και δύο χοιρομητέρες) με παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα επί 8 ώρες. Στην εν λόγω μελέτη καταδεικνύεται ότι η απορρόφηση και η αποβολή της κεταμίνης είναι πολύ ταχεία μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε χοίρους (T_{max} = 7,2 λεπτά και χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής = 2,2 ώρες). Η βιοδιαθεσιμότητα της κεταμίνης προσδιορίστηκε στο 100 %. Τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι το φορτίο της κεταμίνης απορροφάται πλήρως από το σημείο της ένεσης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

B. Την πολύ ταχεία απορρόφηση της προπυλενογλυκόλης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση

Σε μια έκθεση του Διεθνούς Προγράμματος για την Ασφάλεια των Χημικών Ουσιών, η απορρόφηση της προπυλενογλυκόλης που χορηγείται μέσω της παρεντερικής οδού επισημαίνεται ως άμεση.

Οι ιδιότητες της προπυλενογλυκόλης είναι συμβατές με πολύ ταχεία απορρόφηση στο σημείο της ένεσης καθώς πρόκειται για διαλύτη χαμηλού μοριακού βάρους (76,09 g/mol) που είναι πολύ διαλυτός στο νερό. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τους Kakemi *et al.* (1972) οι οποίοι κατέδειξαν ότι η απορρόφηση της προπυλενογλυκόλης στο σημείο της ένεσης επέρχεται στους επόμενες εντός λεπτών (ταχύτητα απορρόφησης περίπου 0,4/λεπτό) για συμπυκνωμένο διάλυμα 10 %. Στην εν λόγω δημοσίευση καταδείχθηκε επίσης ότι η παρουσία προπυλενογλυκόλης σε ποσοστό 10 % σε ένα διάλυμα που περιέχει ισονικοτιναμίδιο τροποποιεί ελάχιστα μόνον την απορρόφηση της προπυλενογλυκόλης και του ισονικοτιναμιδίου (σταθερά ταχύτητας απορρόφησης 0,4/λεπτό έναντι 0,5/λεπτό απουσία προπυλενογλυκόλης). Οι Kakemi *et al.* (1972) κατέδειξαν επίσης ότι η ταχύτητα της απορρόφησης ενός φαρμάκου από ένα ενέσιμο διάλυμα είναι δυνατόν να προβλεφθεί με βάση το ιξώδες του διαλύματος, υπό την προϋπόθεση ότι οι διαλύτες έχουν συγκριτικά χαμηλό βάρος και ασκούν μικρή τοπική επίδραση.

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

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.

Γ. Το γεγονός ότι οι φυσικοχημικές ιδιότητες του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς είναι πολύ παρόμοιες.

Αναλύθηκαν τα σχετικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του υποψήφιου σκευάσματος και του σκευάσματος αναφοράς.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι το ιξώδες και η πυκνότητα αυτών των υδατικών προϊόντων προσομοιάζουν με το ιξώδες και την πυκνότητα του νερού. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η προπυλενογλυκόλη υπάρχει μόνο σε ποσοστό 10% στο σκεύασμα ενώ το νερό συνιστά το 80 % του σκευάσματος.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η Bela-Pharm GmbH & Co. KG υπέβαλε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK (ήτοι, αίτηση γενόσημου φαρμάκου) για το Ketabel 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Το Ketabel είναι ένα ενέσιμο διάλυμα που περιέχει 100 mg κεταμίνης ανά ml ως δραστική ουσία. Το Ketabel διαφέρει από το προϊόν αναφοράς Imalgene 1000 καθώς περιέχει προπυλενογλυκόλη σε ποσοστό 10 % (ως διαλύτη για το συντηρητικό).

Η Επιτροπή δεν είχε στη διάθεσή της ειδικά για το προϊόν δεδομένα επί των καταλοίπων σε ό,τι αφορά το Ketabel. Κατά τη διάρκεια της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής εξετάστηκε η καταλληλότητα του χρόνου αναμονής 1 ημέρας σε συνδυασμό με τον περιορισμό του όγκου της ένεσης στα 20 ml.

Αξιολόγηση οφέλους

Η ποιότητα και η αποτελεσματικότητα του Ketabel δεν αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της εν λόγω παραπομπής, είχαν όμως κριθεί στην προηγούμενη αποκεντρωμένη διαδικασία. Τα οφέλη του Ketabel προκύπτουν μέσω παρέκτασης από αυτά του προϊόντος αναφοράς Imalgene 1000, δεδομένου ότι έχει γίνει αποδεκτή η ύπαρξη βιοϊσοδυναμίας. Οι προτεινόμενες ενδείξεις για το Ketabel είναι για ακινητοποίηση, καταστολή, γενική αναισθησία σε συνδυασμό με κατασταλτικό παράγοντα.

Δεδομένης της νομικής βάσης της εν λόγω αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK – αίτηση για γενόσημο προϊόν) και της ικανοποιητικής αιτιολόγησης της απαλλαγής από την απαίτηση κατάδειξης βιοϊσοδυναμίας με το προϊόν αναφοράς σύμφωνα με την παράγραφο 7.1.β της κατευθυντήριας οδηγίας της CVMP σχετικά με τη διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (EMA/CVMP/016/2000-Αναθ.3), δεν παρουσιάστηκαν προκλινικά ή κλινικά δεδομένα.

Εκτίμηση κινδύνου

Η κεταμίνη είναι μια φαρμακολογικά δραστική ουσία που περιλαμβάνεται στον πίνακα 1 του παραρτήματος του κανονισμού αριθ. 37/2010 της Επιτροπής (ΕΕ) με την επισημάνση ότι δεν απαιτούνται ανώτατα όρια καταλοίπων (ΑΟΚ) και χωρίς τη θέσπιση αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης (ADI).

Η Επιτροπή αναγνώρισε ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη μείωση των καταλοίπων του Ketabel. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την πολύ ταχεία και υψηλή απορρόφηση της κεταμίνης και της προπυλενογλυκόλης μετά από ενδομυϊκή ένεση, καθώς και της στενής σχέσης που υπάρχει σε ό,τι αφορά το σκεύασμα και τις φυσικοχημικές ιδιότητες μεταξύ του Ketabel και του προϊόντος αναφοράς, δεν αναμένονται διαφορετικές ταχύτητες απορρόφησης από το σημείο της ένεσης.

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Αφού εξέτασε τους λόγους της παραπομπής και τα διαθέσιμα δεδομένα, και προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών τροφίμων και προϊόντων τροφίμων που θα προέλθουν από ζώα που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με Ketabel, η Επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής της 1 ημέρας για κρέας και εδώδιμους ιστούς, σε συνδυασμό με τον περιορισμό του μέγιστου όγκου της ένεσης στα 20 ml, μπορεί να γίνει αποδεκτός ως ασφαλής για τον καταναλωτή.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Συνολικά, η Επιτροπή αποφαινεται ότι οι ανησυχίες που εξέφρασε η Γερμανία δεν θα πρέπει να αποτρέψουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στις περιπτώσεις όπου ο χρόνος αναμονής ορίζεται στη 1 ημέρα σε συνδυασμό με περιορισμό του όγκου της ένεσης στα 20 ml. Παρασχέθηκε μια ικανοποιητική αιτιολόγηση περί του ισχυρισμού ότι το έκδοχο προπυλενογλυκόλη δεν θα επηρεάσει την ασφάλεια του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

Λόγοι για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Ketabel

Εκτιμώντας ότι:

- Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαφορά στο σκεύασμα μεταξύ του Ketabel και του προϊόντος αναφοράς δεν θα επηρεάσει την απορρόφηση της κεταμίνης στο σημείο της ένεσης μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.
- Η Επιτροπή έκρινε ότι ένας χρόνος αναμονής 1 ημέρας για κρέας και εδώδιμους ιστούς σε συνδυασμό με περιορισμό του όγκου της ένεσης στα 20 ml συνιστά επαρκή εγγύηση για την ασφάλεια των καταναλωτών, στην περίπτωση χορήγησης του Ketabel σε βοοειδή, χοίρους, πρόβατα και αίγες μέσω της ενδομυϊκής οδού.

Συνεπώς, η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Ketabel 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I). Οι πληροφορίες προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης) παραμένουν ως είχαν σύμφωνα με την τελική έκδοση που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της συντονιστικής ομάδας, όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της συντονιστικής ομάδας.