

## **Anexo I**

**Lista de nombres, forma farmacéutica, dosis del medicamento veterinario, especies animales, vía de administración, solicitantes de la autorización de comercialización en los Estados miembros**

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                                 | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Austria                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Belatamin 100 mg/ml<br>solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Bulgaria                           | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| República Checa                    | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Alemania                           | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                                    | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Estonia                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection      | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Grecia                             | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection      | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Finlandia                          | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100 mg/ml<br>solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Francia                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection      | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                                 | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Hungría                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Irlanda                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Islandia                           | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Lituania                           | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                                   | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Letonia                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection     | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Países Bajos                       | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection     | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Noruega                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Portugal                           | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection     | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                                 | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Rumania                            | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Suecia                             | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Eslovaquia                         | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |
| Eslovenia                          | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

| <b>Estado miembro de la UE/EEE</b> | <b>Solicitante de la autorización de comercialización</b>                | <b>Nombre</b>                               | <b>DCI</b> | <b>Dosis</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Especies animales</b>                                                                                | <b>Vía de administración</b>                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Reino Unido                        | Bela-Pharm GmbH & Co. KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection | Ketamina   | 100 mg/ml    | solución inyectable       | Bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, cuyes, hámsters, conejos, ratas y ratones. | Intravenosa, intramuscular, intraperitoneal |

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas y motivos para la concesión de las autorizaciones de comercialización**

# **Resumen general de la evaluación científica de Ketabel 100 mg/ml solución inyectable y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)**

## **1. Introducción**

Ketabel 100 mg/ml solución inyectable y denominaciones asociadas (en adelante, Ketabel) contiene 100 mg de ketamina como sustancia activa por ml de producto. La ketamina pertenece al grupo de los anestésicos disociativos. Ketabel está indicado en combinación con un sedante para la inmovilización, la sedación y la anestesia general para ganado bovino, porcino, ovino, caprino, perros, gatos, ganado equino, conejillos de Indias, hámsteres, conejos, ratas y ratones.

El solicitante, Bela-Pharm GmbH & Co. KG, presentó una solicitud de autorización de comercialización mediante el procedimiento descentralizado (FR/V/0338/001/DC) para Ketabel de conformidad con el artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, en relación con el medicamento de referencia Imalgene 1000, autorizado en Francia desde 1992. La solicitud de autorización de comercialización se presentó en Francia como Estado miembro de referencia (EMR), así como en Alemania, Austria, Bulgaria, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Letonia, Lituania, Noruega, Países Bajos, Portugal, Rumanía, Reino Unido y República Checa y Suecia como Estados miembros implicados.

Durante el procedimiento descentralizado Alemania consideró que Ketabel podría entrañar un riesgo grave para la salud humana. En concreto, Alemania consideró que Ketabel es esencialmente diferente del medicamento de referencia Imalgene 1000, ya que contiene aproximadamente un 10 % del excipiente propilenglicol y esta diferencia podría bastar para alterar o interferir en la eliminación de residuos de la sustancia activa en el lugar de inyección cuando Ketabel se administra por vía intramuscular a ganado bovino, porcino, ovino y caprino. Estos problemas no se solucionaron y fueron remitidos al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Veterinarios (CMD(v)) de conformidad con el artículo 33, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE. Puesto que los problemas planteados por Alemania no se solucionaron, los Estados miembros implicados no llegaron a un acuerdo sobre la autorización de comercialización para el producto Ketabel y, en consecuencia, el asunto se dejó en manos del Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) el 5 de julio de 2019, conforme al artículo 33, apartado 4, de la Directiva 2001/82/CE.

Se pidió al Comité que considerase los problemas planteados por Alemania y llegase a una conclusión sobre si se debería conceder la autorización de comercialización a Ketabel.

## **2. Evaluación de la información presentada**

En este procedimiento de arbitraje, se solicitó al Comité que considerara si un período de espera para la carne y los despojos de 1 día con una limitación del volumen de inyección a 20 ml es suficiente para garantizar la seguridad de los consumidores cuando Ketabel se administra por vía intramuscular a ganado bovino, porcino, ovino y caprino.

La formulación de Ketabel difiere de la del medicamento de referencia Imalgene 1000, ya que contiene un 10 % de propilenglicol. Durante la evaluación en el contexto del procedimiento descentralizado para Ketabel (FR/V/0338/001/DC), se concluyó que el excipiente propilenglicol se había añadido para mejorar la formulación del medicamento de referencia en términos de conservación antimicrobiana sin diferir cualitativamente respecto al medicamento de referencia en cuanto al conservante utilizado (clorobutanol).

El medicamento veterinario Ketabel se administra por vía intramuscular a la especie objetivo: ganado bovino, porcino, ovino y caprino. Durante la evaluación en el contexto del procedimiento descentralizado para Ketabel (FR/V/0338/001/DC), se concluyó que la bioequivalencia con el medicamento de referencia (Imalgene 1000) se había demostrado de conformidad con una bioexención según el apartado 7.1.b) de la Directriz del CVMP sobre la realización de estudios de bioequivalencia para los medicamentos veterinarios (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)<sup>1</sup>: *«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.»* [Para los productos destinados a la administración intramuscular, subcutánea o tópica de acción sistémica, no se requieren estudios de bioequivalencia en los casos en los que el producto es del mismo tipo de solución, contiene la misma concentración de sustancia activa y excipientes comparables en cantidades similares a las del medicamento de referencia].

No se facilitaron al Comité datos específicos del medicamento que respalden el período de espera para la carne y los despojos después de la administración intramuscular de Ketabel. Sin embargo, en consonancia con la Directriz de bioequivalencia del CVMP mencionada anteriormente (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), se facilitó información sobre el comportamiento de los residuos en el lugar de administración.

La ketamina es una sustancia farmacológicamente activa incluida en el cuadro 1 del Anexo al Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión<sup>2</sup> sin límites máximos de residuos (LMR) obligatorios. Basándose en el estudio de residuos facilitado para el establecimiento de los LMR (no se observaron residuos en el lugar de inyección 24 horas después de la administración intramuscular), en el hecho de que la ketamina no se usa con frecuencia para el tratamiento de animales individuales, de que es improbable que los animales se envíen al matadero durante o inmediatamente después del tratamiento y de que la ketamina se absorbe rápidamente y se excreta rápida y ampliamente, el Comité no consideró necesario establecer un LMR para la ketamina (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)<sup>3</sup>.

Para el excipiente propilenglicol el CVMP estableció una ingesta diaria admisible de 0-25 mg/kg de peso corporal (equivalente a 1,5 g/día para un adulto de 60 kg), con un estado «sin límites máximos de residuos (LMR) obligatorios» (EMEA/MRL/130/96-FINAL)<sup>4</sup>.

Según el peor de los escenarios, el lugar de inyección del ganado bovino tratado con Ketabel podría contener hasta 2 g de propilenglicol (dosis intramuscular máxima para el ganado bovino de 4 mg de ketamina por kg de peso corporal, lo que equivaldría a 2 000 mg de ketamina para una vaca de 500 kg, es decir, 20 ml de solución, que contiene 2 000 mg de propilenglicol [propilenglicol = 100 mg/dl]).

Para el ganado porcino la dosis intramuscular prevista es de hasta 20 mg de ketamina/kg de peso corporal, lo que supondría una cantidad absoluta de 4 000 mg de propilenglicol en el lugar de inyección (considerando un peso corporal de 200 kg).

La cantidad total de propilenglicol administrada (2 g para el ganado bovino y 4 g para el ganado porcino) en el lugar de inyección en el momento de la administración del producto supera la ingesta diaria admisible de 1,5 g por persona al día. Según estos cálculos, el solicitante ha propuesto un período de espera de 1 día y una limitación del volumen de inyección a 20 ml como medida de

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-3_en.pdf)

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/req\\_2010\\_37/req\\_2010\\_37\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/req_2010_37/req_2010_37_en.pdf)

<sup>3</sup> Ketamine MRL summary report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)

<sup>4</sup> Propylene glycol MRL summary report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/propylene-glycol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/propylene-glycol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)

precaución adicional. El período de espera de 1 día se considera seguro, ya que no se prevé que los 2 g de propilenglicol permanezcan en el lugar de inyección 24 horas después de la administración, puesto que, según se ha expuesto anteriormente, se tiene conocimiento de que la absorción del propilenglicol es muy rápida (informe del Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas<sup>5</sup>; Kakemi *et al.* 1972<sup>6</sup>).

Puede preverse que el 10 % de propilenglicol no ralentizará la absorción de la ketamina en el lugar de la inyección de acuerdo con:

#### A. La absorción muy rápida y elevada de la ketamina después de la inyección intramuscular

Se facilitaron datos de publicaciones para poner énfasis en que la absorción de ketamina después de la administración intramuscular generalmente es rápida en los humanos y en el ganado porcino, con aproximadamente una biodisponibilidad del 100 % (OMS 2015<sup>7</sup>, Löscher *et al.*, 1990<sup>8</sup>, Grant *et al.*, 1981<sup>9</sup>).

El informe de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la ketamina indica que esta sustancia activa se absorbe rápidamente cuando se administra por vía intramuscular; el T<sub>máx</sub> se alcanza entre 5 y 15 minutos después de la administración intramuscular en humanos.

El informe resumido de LMR sobre la ketamina (EMA/MRL/315/97-FINAL) indica que la absorción desde el lugar de inyección es rápida, con un T<sub>máx</sub> de 10 minutos.

El solicitante ha citado un estudio farmacocinético (Löscher *et al.* 1990) en el que se compara la administración intravenosa con la administración intramuscular de 15 mg de ketamina por kg de peso corporal a seis cerdos macho sanos (y dos cerdos hembra) y se realizó un seguimiento de las concentraciones plasmáticas durante 8 horas. Este estudio muestra que la absorción y la eliminación de la ketamina son muy rápidas después de la administración intramuscular en el ganado porcino (T<sub>máx</sub> = 7,2 minutos y semivida de eliminación = 2,2 horas). Se determina una biodisponibilidad del 100 % de la ketamina intramuscular. Los datos confirman que la carga de ketamina se absorbe por completo desde el lugar de inyección después de la administración intramuscular.

#### B. Absorción muy rápida del propilenglicol después de la inyección intramuscular

En el informe del Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas, se señaló que la absorción de propilenglicol administrada por vía parenteral es inmediata.

Las propiedades del propilenglicol son compatibles con una absorción muy rápida en el lugar de inyección, ya que es un solvente de bajo peso molecular (76,09 g/mol) muy soluble en agua. Esto fue confirmado por Kakemi *et al.* (1972), que mostró que la absorción del propilenglicol en el lugar de inyección en ratas se produce en unos pocos minutos (índice de absorción aprox. de 0,4/min) para una solución concentrada del 10 %. Este trabajo también mostró que el 10 % del propilenglicol en una solución que contenga isonicotinamida solo modifica ligeramente la absorción del propilenglicol y la isonicotinamida (índice de absorción constante de 0,4/min frente a 0,5/min sin propilenglicol). Kakemi *et al.* (1972) también mostró que la predicción del índice de absorción de un fármaco de una solución inyectable

---

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

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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)

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

podría ser posible mediante la viscosidad del solvente, siempre que los solventes sean de un peso comparativamente pequeño y ejerzan un efecto local reducido.

C. El hecho de que las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos veterinarios genéricos y de referencia son muy similares.

Se han analizado las características fisicoquímicas pertinentes de la formulación del medicamento candidato y de referencia.

Cabe destacar que la viscosidad y la densidad de estos productos acuosos son similares a las del agua. Esto puede explicarse porque el propilenglicol solo representa un 10 % de la formulación, mientras que el agua constituye el 80 %.

### **3. Evaluación de riesgos y beneficios**

#### **Introducción**

Bela-Pharm GmbH & Co. KG presentó una solicitud de autorización de comercialización mediante el procedimiento descentralizado en virtud del artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE (es decir, solicitud genérica) para Ketabel 100 mg/ml solución inyectable y denominaciones asociadas. Ketabel es una solución inyectable que contiene 100 mg de ketamina por ml como sustancia activa. Ketabel difiere del medicamento de referencia Imalgene 1000, ya que contiene un 10 % de propilenglicol (como solvente para el conservante).

No se han facilitado datos específicos sobre residuos para Ketabel al CVMP. Durante el procedimiento de arbitraje se debatió la idoneidad del período de espera de 1 día con una limitación del volumen de inyección a 20 ml.

#### **Evaluación del beneficio**

La calidad y la eficacia de Ketabel no se han analizado como parte de este arbitraje pero se tuvieron en consideración en el procedimiento descentralizado anterior. Los beneficios de Ketabel se han extrapolado a partir de los del medicamento de referencia Imalgene 1000, ya que se ha aceptado la bioequivalencia. Las indicaciones propuestas para Ketabel son la inmovilización, sedación y anestesia general en combinación con un sedante.

Considerando la base jurídica de esta solicitud de autorización de comercialización (artículo 13, apartado 1, de la Directiva 2001/82/CE, solicitud para un medicamento genérico) y la justificación satisfactoria para una exención del requisito de demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia de conformidad con el apartado 7.1.b) de la Directriz del CVMP sobre la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), no se han presentado datos preclínicos ni clínicos.

#### **Evaluación del riesgo**

La ketamina es una sustancia farmacológicamente activa incluida en el cuadro 1 del Anexo al Reglamento (UE) n.º 37/2010 de la Comisión sin límites máximos de residuos (LMR) obligatorios ni una ingesta diaria admisible (IDA) establecidos.

El Comité reconoció que no hay datos disponibles sobre la eliminación de residuos de Ketabel. No obstante, teniendo en consideración la absorción extremadamente elevada y rápida de la ketamina y el propilenglicol después de una inyección intramuscular, así como la formulación y las propiedades fisicoquímicas cercanas entre Ketabel y el medicamento de referencia, se prevé que no haya índices de absorción diferentes a los del lugar de inyección.

### **Medidas de gestión o mitigación del riesgo**

Tras haber considerado los motivos para el arbitraje y los datos disponibles, y para garantizar la seguridad de los consumidores de alimentos y productos alimenticios derivados de animales que serán tratados con Ketabel, el Comité considera que el período de espera propuesto para la carne y los despojos de 1 día, con una restricción del volumen de inyección máximo a 20 ml, puede considerarse seguro para los consumidores.

### **Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio**

En general, el Comité concluye que las dudas planteadas por Alemania no deben impedir la concesión de una autorización de comercialización, en la que el período de espera se establece en 1 día con una limitación del volumen de inyección a 20 ml. Se ha facilitado una justificación satisfactoria de que el excipiente propilenglicol no afectará a la seguridad de este medicamento veterinario en comparación con el medicamento de referencia.

## **Motivos para conceder la autorización de comercialización a Ketabel**

Considerando que:

- Sobre la base de los datos disponibles el Comité concluyó que la formulación diferente entre Ketabel y el medicamento de referencia no afectará a la absorción de la ketamina en el lugar de inyección después de la administración intramuscular;
- El Comité consideró que un período de espera para la carne y los despojos de 1 día con una limitación del volumen de inyección a 20 ml es suficiente para garantizar la seguridad de los consumidores cuando Ketabel se administra por vía intramuscular a ganado bovino, porcino, ovino y caprino.

Por ello, el CVMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización para Ketabel 100 mg/ml solución inyectable y denominaciones asociadas (Ver Anexo I). La información del producto (resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto) se mantiene igual que en la versión final durante el procedimiento del Grupo de Coordinación mencionado en el Anexo III.

## **Anexo III**

El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones finales propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.