

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan hakijasta jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Itävalta	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Bulgaria	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Tšekin tasavalta	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Germany	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Viro	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Kreikka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Suomi	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/m solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Ranska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Unkari	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Irlanti	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Islanti	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Liettua	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Latvia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Alankomaat	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Norja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Portugali	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Romania	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Ruotsi	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Slovakia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon
Slovenia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan hakija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji(t)	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamiini	100 mg/ml	injektioneste, liuos	Naudat, siat, lampaat, vuohet, hevoset, koirat, kissat, marsut, hamsterit, kanit, rotat ja hiiret	Laskimoon, lihakseen, vatsaonteloon

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myyntiluvan myöntämisen perusteet

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Ketabel 100 mg/ml solution for injection ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Ketabel 100 mg/ml solution for injection -valmiste ja sen muut kauppanimet (jäljempänä "Ketabel") sisältää vaikuttavana aineena 100 mg ketamiinia yhdessä millilitrassa valmistetta. Ketamiini kuuluu dissosioivien anesteettien ryhmään. Ketabelia käytetään yhdessä rauhoittavan aineen kanssa nautojen, sikojen, lampaiden, vuohien, koirien, kissojen, hevosten, marsujen, hamstereiden, kanien, rottien ja hiirien immobilisointiin, sedaatioon ja yleisanestesiaan.

Hakija, Bela-Pharm GmbH & Co. KG, toimitti Ketabelia koskevan myyntilupahakemuksen hajautettuun menettelyyn (FR/V/0338/001/DC) direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Hakemuksessa mainittu viitevalmiste on Imalgene 1000, joka on hyväksytty Ranskassa vuonna 1992. Myyntilupahakemus toimitettiin Ranskalle, joka on viitejäsenvaltio, ja asianosaiset jäsenvaltiot ovat Alankomaat, Bulgaria, Irlanti, Islanti, Itävalta, Kreikka, Latvia, Liettua, Norja, Portugali, Romania, Ruotsi, Saksa, Slovakia, Slovenia, Suomi, Tšekki, Unkari, Viro ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Hajautetun menettelyn aikana Saksa katsoi, että Ketabel saattaa aiheuttaa mahdollisen vakavan riskin ihmisten terveydelle. Saksa katsoi, että Ketabel on selvästi erilainen kuin viitevalmiste Imalgene 1000, koska se sisältää noin 10 prosenttia propyleeniglykolia apuaineena. Tämä ero voi olla tarpeeksi suuri muuttamaan tai häiritsemään vaikuttavan aineen jäämien poistumista injektiokohdasta, kun Ketabelia annetaan naudoille, sioille, lampaille ja vuohille lihakseen. Näitä ongelmia ei saatu ratkaistuksi, joten asia saatettiin direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 1 kohdan nojalla keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (eläinlääkkeet) (CMD(v)) käsiteltäväksi. Koska Saksan esittämät ongelmat jäivät ratkaisematta, jäsenvaltiot eivät päässeet yhteisymmärrykseen Ketabelin myyntiluvasta, ja asia siirrettiin eläinlääkekomitealle 5. heinäkuuta 2019 direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin käsittelemään Saksan esittämät huolenaiheet ja tekemään päätös myyntiluvan myöntämisestä Ketabelille.

2. Toimitettujen tietojen arviointi

Tässä lausuntomenettelyssä komiteaa pyydettiin arvioimaan, onko lihan ja sisäelinten yhden vuorokauden varo aika ja injektio tilavuuden rajaaminen 20 millilitraan riittävä varotoimi, jotta voitaisiin taata kuluttajien turvallisuus, kun Ketabelia annetaan lihakseen naudoille, sioille, lampaille ja vuohille.

Ketabelin koostumus poikkeaa viitevalmisteesta (Imalgene 1000), koska se sisältää 10 prosenttia propyleeniglykolia. Hajautetun menettelyn (FR/V/0338/001/DC) aikana toteutetun Ketabelia koskevan arvioinnin yhteydessä todettiin, että propyleeniglykoli-apuainetta oli lisätty koostumuksen parantamiseksi viitevalmisteeseen nähden antimikrobisen säilytysaineen osalta, mutta valmiste ei poikennut viitevalmisteesta laadullisesti käytetyn säilytysaineen (klooributanolin) osalta.

Ketabel-eläinlääkevalmistetta annetaan kohde-eläinlajeille (nauta, sika, lammas ja vuohi) lihakseen. Ketabelia koskevan hajautetun menettelyn yhteydessä tehdyssä arvioinnissa (FR/V/0338/001/DC) todettiin, että biologinen samanarvoisuus viitevalmisteeseen (Imalgene 1000) nähden oli osoitettu sillä, että samanarvoisuustutkimuksen tekemistä koskevasta vaatimuksesta oli annettu vapautus

eläinlääkekomitean eläinlääkevalmisteiden biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tekemisestä annettujen ohjeiden kohdan 7.1.b (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹ mukaisesti: *”Sellaisista valmisteista, jotka on tarkoitus antaa lihakseen tai ihon alle tai systeemisesti, vaikuttavista paikallisesti annettavista valmisteista ei vaadita biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia silloin, kun valmiste on samantyyppinen liuos, sisältää saman pitoisuuden vaikuttavaa ainetta ja samanlaiset määrät toisiinsa verrattavissa olevia apuaineita kuin viitevalmiste.”*

Komitealle ei toimitettu valmistekohtaisia tietoja, jotka olisivat tukeneet lihan ja sisäelinten varoaikaa Ketabelin lihakseen antamisen jälkeen. Edellä mainittujen eläinlääkekomitean biologista samanarvoisuutta koskevien ohjeiden (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) mukaisesti toimitettiin kuitenkin tietoa jäämien käyttäytymisestä antopaikassa.

Ketamiini on farmakologisesti vaikuttava aine, joka sisältyy komission asetuksen (EU) N:o 37/2010² liitteessä olevaan taulukkoon 1 aineista, joilta ei edellytetä jäämien enimmäismääriä koskevia rajoja (MRL-arvoja). MRL-arvojen vahvistamiseksi tehdyn jäämätutkimuksen perusteella (ei jäämiä havaittavissa injeksiokohdassa 24 tunnin kuluttua lihakseen annon jälkeen) ja kun otetaan huomioon, että ketamiinia käytetään satunnaisesti yksittäisten eläinten hoidossa, että eläimiä ei todennäköisesti lähetetä teurastettaviksi hoidon aikana tai heti sen jälkeen ja että ketamiini imeytyy nopeasti ja erittyy nopeasti ja laajasti, komitea ei pitänyt tarpeellisenä vahvistaa MRL-arvoa ketamiinille (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

Propyleeniglykoli-apuaineen hyväksyttävä päivittäinen saanti on 0–25 mg painokiloa kohti (mikä vastaa 60 kg:n painoisella aikuisella 1,5:tä grammaa päivässä). Eläinlääkekomitea ei antanut apuaineelle statusta ”MRL-arvoa ei edellytetä” (EMEA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

Pahimman vaihtoehdon skenaarion mukaan Ketabelilla hoidettujen nautojen injeksiokohdassa voisi olla enintään 2 grammaa propyleeniglykolia (kun lihakseen annettavan ketamiinin enimmäisannos naudoille on 4 mg painokiloa kohti, 500 kg painavan lehmän enimmäisannos olisi siis 2 000 mg ketamiinia eli 20 ml liuosta, joka sisältää 2 000 mg propyleeniglykolia [propyleeniglykoli = 100 mg/ml]).

Sioille tarkoitettu annos lihakseen on enintään 20 mg ketamiinia painokiloa kohti, jolloin propyleeniglykolin absoluuttinen määrä injeksiokohdassa olisi 4 000 mg (kun sian painoksi oletetaan 200 kg).

Injektiokohdassa annetun propyleeniglykolin kokonaismäärä (naudoilla 2 g ja sioilla 4 g) valmisteiden antohetkellä ylittää hyväksyttävän päivittäissaannin, joka on 1,5 g henkilöä kohti päivässä. Näiden laskelmien perusteella hakija on ehdottanut lisävarotoimena, että varoaika olisi yksi päivä ja injektioilavuus rajattaisiin 20 millilitraan. Yhden päivän varoaikaa pidetään turvallisena, koska 2 g:n määrän propyleeniglykolia ei oleteta pysyvän injeksiokohdassa 24:ää tuntia, sillä propyleeniglykolin tiedetään imeytyvän hyvin nopeasti (kansainvälisen kemikaaliturvallisuusohjelman raportti⁵; Kakemi ym. 1972⁶). Tätä käsitellään jäljempänä tarkemmin.

Seuraavien seikkojen perusteella voidaan ennustaa, että 10 prosentin osuus propyleeniglykolia ei hidasta ketamiinin imeytymistä injeksiokohdassa:

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/reg_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. <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.

A. Ketamiinin imeytyminen lihakseen annetun injektion jälkeen on hyvin nopeaa ja voimakasta

Julkaistusta kirjallisuudesta toimitettiin tietoja, joiden perusteella voitiin todeta, että lihakseen annetun ketamiinin imeytyminen on yleensä nopeaa ihmisillä ja sioilla, ja biologinen hyötyosuus on noin 100 prosenttia (WHO 2015⁷, Löscher ym., 1990⁸, Grant ym., 1981⁹).

Maaailman terveysjärjestön (WHO) vuonna 2015 julkaistu raportti ketamiinista osoittaa, että tämä vaikuttava aine imeytyy nopeasti, kun sitä annetaan lihakseen; ihmisillä Tmax saavutetaan 5–15 minuutin kuluessa lihakseen annon jälkeen.

Ketamiinin MRL-arvoja koskevan yhteenvetoraportin (EMA/MRL/315/97-FINAL) mukaan imeytyminen injektio kohdasta on nopeaa, ja Tmax saavutetaan 10 minuutissa.

Hakija on viitannut farmakokineettiseen tutkimukseen (Löscher ym. 1990), jossa vertaillaan kuudelle terveelle sialle (ja kahdelle emakolle) laskimoon ja lihakseen annettua ketamiinia (annos 15 mg painokiloa kohti). Eläinten plasmapitoisuuksia seurattiin kahdeksan tunnin ajan. Tämä tutkimus osoittaa, että sioilla ketamiinin imeytyminen ja eliminaatio on hyvin nopeaa lihakseen annon jälkeen (Tmax = 7,2 minuuttia ja eliminaation puoliintumisaika = 2,2 tuntia). Lihakseen annetun ketamiinin biologiseksi hyötyosuudeksi on määritetty 100 prosenttia. Tiedot vahvistavat, että ketamiiniannos imeytyy injektio kohdasta täysin lihaksen annon jälkeen.

B. Propyleeniglykolin imeytyminen lihakseen annetun injektion jälkeen on hyvin nopeaa

Kansainvälisen kemikaaliturvallisuusohjelman raportissa todetaan, että parenteraalista reittiä annettuna propyleeniglykoli imeytyy välittömästi.

Hyvin nopea imeytyminen injektio kohdasta on mahdollista propyleeniglykolin ominaisuuksien vuoksi, sillä se on liuotin, jonka molekyylipaino on pieni (76,09 g/mol), ja se liukenee veteen hyvin. Tämän havainnon vahvistivat Kakemi ym. (1972), jotka osoittivat, että rotilla propyleeniglykoli imeytyy injektio kohdasta muutamassa minuutissa (imeytymisnopeus noin 0,4/min), kun kyseessä on pitoisuudeltaan 10-prosenttinen liuos. Lisäksi tässä artikkelissa osoitettiin, että 10 prosentin määrä propyleeniglykolia liuoksessa, joka sisältää isonikotiiniamidia, vaikuttaa propyleeniglykolin ja isonikotiiniamidin imeytymiseen vain vähän (imeytymisnopeuden vakio 0,4/min vs. 0,5/min, kun liuoksessa ei ole propyleeniglykolia). Kakemi ym. (1972) osoittivat myös, että lääkeaineen imeytymisnopeus injektioitavasta liuoksesta pitäisi voida ennustaa liuottimen viskositeetin perusteella, jos liuottimien paino on verrattain pieni ja jos niillä on vain vähäinen paikallinen vaikutus.

C. Eläinlääkkeen geneerisen valmisteen ja viitevalmisteen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ovat hyvin samankaltaiset.

Geneerisen valmisteen ja viitevalmisteen koostumuksen oleelliset fysikaalis-kemialliset ominaisuudet on analysoitu.

On todettava, että näiden nestemäisten valmisteen viskositeetti ja tiheys ovat samanlaiset kuin vedellä. Tämä selittyy sillä, että propyleeniglykolin osuus koostumuksesta on vain 10 prosenttia ja veden osuus 80 prosenttia.

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. Hyötyjen ja riskien arviointi

Johdanto

Bela-Pharm GmbH & Co. KG toimitti Ketabel 100 mg/ml solution for injection -valmistetta ja muita kauppanimiä koskevan myyntilupahakemuksen hajautettuun menettelyyn direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti (geneerinen hakemus). Ketabel on injektioneste, joka sisältää vaikuttavana aineena 100 mg ketamiinia millilitrassa. Ketabelin koostumus poikkeaa viitevalmisteesta (Imalgene 1000), koska se sisältää 10 prosenttia propyleeniglykolia (säilytysaineen liuottimena).

Eläinlääkekomitealle ei toimitettu nimenomaan jäämiä koskevia tietoja. Tämän lausuntomenettelyn aikana keskusteltiin yhden päivän varoajasta ja injektioilavuuden rajoittamisesta 20 millilitraan.

Hyötyjen arviointi

Tässä menettelyssä ei arvioitu Ketabelin laatua ja tehoa, vaan ne käsiteltiin edellisessä hajautetussa menettelyssä. Ketabelin edut on ekstrapoloitu viitevalmisteeseen (Imalgene 1000) tiedoista, koska biologinen samanarvoisuus niiden välillä on hyväksytty. Ketabelin ehdotetut käyttöaiheet ovat immobilisointi, sedaatio ja yleisanestesia rauhoittavan aineen kanssa.

Kun otetaan huomioon tämän myyntilupahakemuksen oikeusperusta (direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohta – geneeristä valmistetta koskeva hakemus) ja hyväksyttävät perustelut vapautukselle vaatimuksesta osoittaa biologinen samanarvoisuus viitevalmisteeseen kanssa eläinlääkekomitean eläinlääkevalmisteiden biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tekemisestä annettujen ohjeiden kohdan 7.1.b mukaisesti (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), prekliinisiä tai kliinisiä tietoja ei ole esitetty.

Riskinarviointi

Ketamiini on farmakologisesti vaikuttava aine, joka sisältyy komission asetuksen (EU) N:o 37/2010 liitteessä olevaan taulukkoon 1 aineista, joilta ei edellytetä jäämien enimmäismääriä koskevia rajoja (MRL-arvoja). Myöskään hyväksyttävää päivittäistä saantia koskevaa arvoa ei ole vahvistettu.

Komitea totesi, ettei Ketabelin jäämien poistumisesta ole saatavilla tietoja. Kun otetaan kuitenkin huomioon, että ketamiinin ja propyleeniglykolin imeytyminen on hyvin nopeaa ja voimakasta lihakseen annetun injektion jälkeen, ja koska Ketabelin ja viitevalmisteeseen koostumus ja fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ovat hyvin samankaltaiset, voidaan olettaa, että myöskään injektiokohdasta imeytymisen nopeudessa ei ole eroja.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Komitea on arvioinut lausuntopyynnön perusteet ja saatavilla olevat tiedot. Jotta voitaisiin varmistaa elintarvikkeita käyttävien kuluttajien ja Ketabelilla hoidetuista eläimistä peräisin olevien elintarvikkeiden turvallisuus, komitea katsoo, että lihan ja sisäelinten ehdotettu varoaika, 1 vuorokausi, ja injektion enimmäistilavuuden rajaaminen 20 millilitraan, voidaan hyväksyä kuluttajille turvallisina.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Komitea katsoo, että Saksan esittämien huolenaiheiden ei tulisi estää myyntiluvan myöntämistä, kunhan varoajaksi määrätään 1 päivä ja injektioilavuus rajataan 20 millilitraan. Siitä, ettei apuaine propyleeniglykoli vaikuta tämän eläinlääkevalmisteeseen turvallisuuteen viitevalmisteeseen nähden, on toimitettu hyväksyttävät perustelut.

Perusteet myyntilupien myöntämiselle Ketabelia varten

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Saatavilla olevien tietojen perusteella komitea päätti, ettei Ketabelin ja viitevalmisteen erilainen koostumus vaikuta ketamiinin imeytymiseen injektiokohdasta lihakseen annon jälkeen.
- Komitea katsoi, että lihan ja sisäelinten yhden päivän varoaika ja injektio-tilavuuden rajaaminen 20 millilitraan ovat riittäviä varotoimia kuluttajien turvallisuuden takaamiseksi, kun Ketabelia annetaan naudoille, sioille, lampaille ja vuohille lihakseen.

Näin ollen eläinlääkekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä Ketabel 100 mg/ml solution for injection -valmisteele ja sen muille kauppanimille (ks. liite I). Valmistetiedot (valmisteyhteenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste) säilyvät koordinointiryhmämenettelyn yhteydessä laadittujen lopullisten versioiden mukaisina (ks. liite III).

Liite III

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.