

Prilog I.

Popis nazivâ, farmaceutskog oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene, podnositelja zahtjeva / nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u prome	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Austrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Bugarska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Češka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Estonija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u prome	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Grčka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Finska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Francuska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Mađarska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Irska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u prome	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Island	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Letonija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Nizozemska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Norveška	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u prome	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Portugal	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Rumunjska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Švedska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Slovačka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu
Slovenija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu

Država članica EU-a/EGP-a	Podnositelj zahtjeva / nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u prometu	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Ujedinjeno Kraljevstvo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamin	100 mg/ml	Otopina za injekciju	Goveda, svinje, ovce, koze, konji, psi, mačke, zamorci, hrčci, zečevi, štakori i miševi	Intravenska primjena, intramuskularna, u trbušnu šupljinu

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za davanje odobrenja za stavljanje u promet

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene VMP-a Ketabel 100 mg/ml otopine za injekciju i pridruženih imena (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Ketabel 100 mg/ml otopina za injekciju i pridružena imena (u daljnjem tekstu Ketabel) sadrži 100 mg ketamina kao djelatne tvari po ml proizvoda. Ketamin pripada skupini disocijativnih anestetika. Ketabel je indiciran u kombinaciji sa sedativom za imobilizaciju, sedaciju i opću anesteziju u goveda, svinja, ovaca, koza, pasa, mačaka, konja, zamoraca, hrčaka, kunića, štakora i miševa.

Podnositelj zahtjeva Bela-Pharm GmbH & Co. KG podnio je zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet decentraliziranim postupkom (FR/V/0338/001/DC) za Ketabel u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, koji se odnosi referentni proizvod Imalgene 1000, odobren u Francuskoj od 1992. Zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet podnesen je u Francuskoj kao referentnoj državi članici te u Austriji, Bugarskoj, Češkoj Republici, Njemačkoj, Estoniji, Grčkoj, Finskoj, Mađarskoj, Irskoj, Islandu, Latviji, Litvi, Nizozemskoj, Norveškoj, Portugalu, Rumunjskoj, Švedskoj, Sloveniji, Slovačkoj i Ujedinjenoj Kraljevini kao drugim državama članicama na koje se odnosi.

Tijekom decentraliziranog postupka Njemačka je smatrala da Ketabel može predstavljati potencijalno ozbiljan rizik za zdravlje ljudi. Posebice, Njemačka je smatrala da je Ketabel u osnovi drugačiji od referentnog proizvoda Imalgene 1000 budući da sadrži otprilike 10 % pomoćne tvari propilenglikola i ta razlika može biti dovoljna da promijeni ili ometa izlučivanje rezidua djelatne tvari na mjestu injiciranja kada se Ketabel primjenjuje intramuskularno u goveda, svinja, ovaca i koza. Ta su pitanja ostala neriješena te je u skladu s člankom 33. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ upućen zahtjev za mišljenje Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za veterinarsko-medicinske proizvode. Budući da pitanja koja je pokrenula Njemačka nisu riješena, druge države članice nisu postigle sporazum o davanju odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Ketabel te je u skladu s člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EZ predmet upućen Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) 5. srpnja 2019.

Od Odbora je traženo da razmotri pitanja koja je postavila Njemačka i donese zaključak o tome može li se odobriti stavljanje u promet VMP-a Ketabel.

2. Ocjena dostavljenih podataka

U ovom postupku upućivanja, od Odbora se tražilo da razmotri je li razdoblje karencije za meso i iznutrice od 1 dan uz ograničenje volumena injekcije na 20 ml dovoljno da jamči sigurnost potrošača kada se Ketabel primjenjuje intramuskularno u goveda, svinja, ovaca i koza.

Formulacija VMP-a Ketabel razlikuje se od referentnog proizvoda, Imalgene 1000, budući da sadrži 10 % propilenglikola. Tijekom procjene u kontekstu decentraliziranog postupka za Ketabel (FR/V/0338/001/DC), zaključeno je da je pomoćna tvar propilenglikol dodana radi poboljšanja formulacije referentnog proizvoda u pogledu antimikrobne zaštite, bez kvalitativne razlike u usporedbi s referentnim proizvodom u pogledu upotrijebljenog konzervansa (klorobutanol).

Veterinarsko-medicinski proizvod Ketabel primjenjuje se intramuskularno kod ciljnih vrsta: goveda, svinja, ovaca i koza. Tijekom procjene u kontekstu decentraliziranog postupka za Ketabel (FR/V/0338/001/DC), zaključeno je da je bioekvivalencija s referentnim proizvodom (Imalgene 1000)

pokazana na temelju izuzeća od ispitivanja bioekvivalencije sukladno odjeljku 7.1. točkom (b) smjernica CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalencije za veterinarsko-medicinske proizvode (EMA/CVMP/016/2000-Rev. 3)¹.: *Za proizvode namijenjene intramuskularnoj, potkožnoj ili topikalnoj primjeni sa sistemskim djelovanjem, ispitivanja bioekvivalencije nisu obvezna u slučajevima kada je proizvod ista vrsta otopine, sadrži istu koncentraciju djelatne tvari i usporedive pomoćne tvari u sličnim količinama kao u referentnom proizvodu.*

Odboru nisu bili dostupni nikakvi podaci o proizvodu u pogledu razdoblja karencije za meso i iznutrice nakon intramuskularne primjene VMP-a Ketabel. Međutim, u skladu sa spomenutim smjernicama CVMP-a o bioekvivalenciji (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), dobili su informacije o ponašanju rezidua na mjestu primjene.

Ketamin je farmakološki djelatna tvar uključena u tablicu 1. Priloga Uredbi Komisije (EZ) br. 37/2010² bez obveze navođenja najveće dopuštene količine rezidua (MRL). Imajući na umu ispitivanje rezidua provedeno radi utvrđivanja MRL-a (nije nađena rezidua na mjestu injiciranja 24 sata nakon intramuskularne primjene), činjenicu da se ketamin rijetko koristi za liječenje pojedinačnih životinja, činjenicu da nije vjerojatno da će životinje biti poslone na klanje tijekom ili neposredno nakon tretmana te činjenicu da se ketamin brzo apsorbira te brzo i intenzivno izlučuje, Odbor nije smatrao potrebnim utvrditi MRL za ketamin (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

Za pomoćnu tvar propilenglikol, CVMP je utvrdio prihvatljivi dnevni unos od 0 do 25 mg/kg tjelesne težine (što odgovara 1,5 g/dnevno za odraslu osobu težine 60 kg), sa statusom 'MRL nije potreban' (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

U najgorem slučaju, mjesto injiciranja u goveda tretiranih VMP-om Ketabel moglo bi sadržati do 2 g propilenglikola (pri najvišoj intramuskularnoj dozi za goveda od 4 mg ketamina po kg tjelesne težine, to bi iznosilo 2 000 mg ketamina za kravu tešku 500 kg, odnosno 20 ml otopine koja sadrži 2 000 mg propilenglikola [propilenglikol = 100 mg/ml]).

U svinja, predviđena intramuskularna doza iznosi do 20 mg ketamina/kg tjelesne težine, što bi dalo apsolutnu količinu od 4 000 mg propilenglikola na mjestu injiciranja (uz težinu od 200 kg).

Ukupna količina propilenglikola primijenjena (2 g za goveda i 4 g za svinje) na mjestu injiciranja u trenutku primjene premašuje prihvatljivi dnevni unos od 1,5 g po osobi dnevno. Na temelju tih izračuna, podnositelj zahtjeva predložio je, kao dodatne mjere opreza, razdoblje karencije od 1 dan i ograničenje volumena injekcije na 20 ml. Razdoblje karencije od 1 dan smatra se sigurnim, jer se ne očekuje da bi 2 g propilenglikola ostalo na mjestu injiciranja 24 sata nakon primjene, budući da je poznato, kao što je navedeno niže, kako je apsorpcija propilenglikola vrlo brza (izvješće Međunarodnog programa za sigurnost kemikalija (engl. International Program on Chemical Safety)⁵; *Kakemi et al.* 1972⁶).

Može se predvidjeti da 10 % propilenglikola neće usporiti apsorpciju ketamina na mjestu injiciranja na temelju sljedećih podataka:

A. Vrlo brza i visoka apsorpcija ketamina nakon intramuskularne injekcije

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. 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.

Dostavljeni su podaci iz objavljene literature kojima se naglašava da je apsorpcija ketamina nakon intramuskularne primjene općenito brza u ljudi i svinja, s približno 100 %-tnom bioraspoloživošću (SZO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

U izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) o ketaminu iz 2015. godine navodi se da se ta djelatna tvar brzo apsorbira kada se primjenjuje intramuskularno; Tmax se postiže između 5 i 15 minuta nakon intramuskularne primjene u ljudi.

Sažeto izvješće o MRL-u za ketamin (EMA/MRL/315/97-FINAL) ukazuje da je apsorpcija iz mjesta injiciranja brza, a Tmax iznosi 10 minuta.

Podnositelj zahtjeva citira farmakokinetičko ispitivanje (Löscher *et al.* 1990) koje uspoređuje intravensku i intramuskularnu primjenu 15 mg ketamina po kg tjelesne težine u šest zdravih svinja (i dvije krmače) uz mjerenje koncentracija u plazmi tijekom 8 sati. To ispitivanje pokazuje da su apsorpcija i eliminacija ketamina vrlo brze nakon intramuskularne primjene u svinja (Tmax = 7,2 minute i poluvrijeme eliminacije = 2,2 sata). Utvrđena je 100 %-tna bioraspoloživost intramuskularnog ketamina. Podaci potvrđuju da je opterećenje ketaminom u potpunosti apsorbirano s mjesta injiciranja nakon intramuskularne primjene.

B. Vrlo brza apsorpcija propilenglikola nakon intramuskularne injekcije

U izvješću Međunarodnog programa za sigurnost kemikalija, apsorpcija propilenglikola primijenjenog parenteralno zabilježena je kao trenutna.

Svojstva propilenglikola kompatibilna su s vrlo brzom apsorpcijom na mjestu injiciranja budući da se radi o otapalu niske molekulske mase (76,09 g/mol) koje je vrlo topljivo u vodi. To su potvrdili Kakemi *et al.* (1972) pokazavši da u štakora do apsorpcije propilenglikola na mjestu injiciranja dolazi unutar nekoliko minuta (brzina apsorpcije oko 0,4/min) za 10 %-tnu otopinu. U članku se također navodi da 10 % propilenglikola u otopini koja sadrži izonikotinamid samo neznatno modificira apsorpciju propilenglikola i izonikotinamida (konstantna brzina apsorpcije 0,4/min naspram 0,5/min bez propilenglikola). Kakemi *et al.* (1972) također su pokazali da bi se brzina apsorpcije lijeka iz otopine u obliku injekcije mogla predvidjeti na temelju viskoznosti otapala, uz uvjet da su otapala razmjerno male težine i proizvode neznatan lokalni učinak.

C. Činjenica da su fizikalno-kemijska svojstva generičkog i referentnog VMP-a vrlo slična.

Analizirane su relevantne fizikalno-kemijske osobine kandidata i referentne formulacije.

Treba napomenuti da su viskoznost i gustoća ovih vodenih proizvoda slične onima vode. To se može objasniti činjenicom da propilenglikol čini samo 10 % formulacije dok voda čini 80 %.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Tvrtka Bela-Pharm GmbH & Co. KG podnijela je zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet decentraliziranim postupkom u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ (tj. generička primjena) za VMP Ketabel 100 mg/ml otopinu za injekciju i pridružena imena. Ketabel je otopina za

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.

injekciju koja sadrži 100 mg djelatne tvari ketamina po ml. Ketabel se razlikuje od referentnog proizvoda, Imalgene 1000, budući da sadrži 10 % propilenglikola (kao otapalo za konzervans).

CVMP-u nisu bili dostupni konkretni podaci o reziduima za Ketabel. Tijekom postupka upućivanja, raspravljena je prikladnost razdoblja karencije od 1 dana uz ograničenje volumena injekcije na 20 ml.

Procjena koristi

Kvaliteta i djelotvornost VMP-a Ketabel nisu procjenjivani tijekom ovog postupka, ali su razmatrani u prethodnom decentraliziranom postupku. Prednosti VMP-a Ketabel ekstrapolirane su iz onih referentnog proizvoda (Imalgene 1000) budući da je prihvaćena bioekvivalencija. Predložene indikacije za VMP Ketabel jesu za imobilizaciju, sedaciju, opću anesteziju u kombinaciji sa sedativom.

S obzirom na pravnu osnovu ovog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet (članak 13. stavak 1. Direktive 2001/82/EZ - zahtjev za generički proizvod) te zadovoljavajuće opravdanje izuzeća od obveze dokazivanja bioekvivalencije s referentnim VMP-om u skladu s odjeljkom 7.1. točkom (b) prethodno navedenih smjernica CVMP-a o provođenju ispitivanja bioekvivalencije za veterinarsko-medicinske proizvode (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), nisu podneseni nikakvi pretklinički ni klinički podaci.

Procjena rizika

Ketamin je farmakološki djelatna tvar uključena u tablicu 1. Priloga Uredbi Komisije (EZ) br. 37/2010 bez obveze navođenja najveće dopuštene količine rezidua (MRL) i bez utvrđenog prihvatljivog dnevnog unosa (ADI).

Odbor je potvrdio da nema raspoloživih podataka o izlučivanju rezidua VMP-a Ketabel. Međutim, uzimajući u obzir vrlo brzu i visoku apsorpciju ketamina i propilenglikola nakon intramuskularne injekcije kao i sličnosti u formulaciji i fizikalno-kemijskim svojstvima između VMP-a Ketabel i referentnog proizvoda, očekuje se da neće biti razlika u brzini apsorpcije s mjesta injiciranja.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Razmotrivši razloge za podnošenje zahtjeva za mišljenje i raspoložive podatke, a radi osiguranja sigurnosti potrošača hrane i prehrambenih proizvoda dobivenih od životinja koje će se tretirati VMP-om Ketabel, Odbor smatra da se predloženo razdoblje karencije za meso i iznutrice od 1 dana, uz ograničenje maksimalnog volumena injekcije na 20 ml, može prihvatiti kao sigurno za potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Ukupno gledajući, Odbor zaključuje da zabrinutost koju je izrazila Njemačka ne bi trebala spriječiti izdavanje odobrenja za stavljanje u promet uz karenciju od 1 dana i ograničenje volumena injekcije na 20 ml. Dostavljeno je zadovoljavajuće opravdanje da pomoćna tvar propilenglikol neće imati utjecaja na sigurnost ovog VMP-a u usporedbi s referentnim proizvodom.

Razlozi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Ketabel

Budući da je

- na temelju dostupnih podataka Odbor zaključio da razlike u formulaciji između VMP-a Ketabel i referentnog proizvoda neće utjecati na apsorpciju ketamina na mjestu injiciranja nakon intramuskularne primjene;
- Odbor smatrao da je razdoblje karencije za meso i iznutrice od 1 dana uz ograničenje volumena injekcije na 20 ml dovoljno da jamči sigurnost potrošača kada se Ketabel primjenjuje intramuskularno u goveda, svinja, ovaca i koza.

Stoga je CVMP predložio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet VMP-a Ketabel 100 mg/ml otopine za injekciju i pridruženih imena (vidjeti Prilog I.). Informacije o proizvodu (sažetak opisa svojstava, označivanje i uputa o VMP-u) ostaju nepromijenjene u odnosu na konačnu verziju postignutu tijekom postupka Koordinacijske grupe kao što je navedeno u Prilogu III.

Prilog III.

Valjani sažetak opisa svojstava, valjano označivanje VMP-a i valjana uputa o VMP-u predstavljaju konačne verzije usuglašene tijekom postupka Koordinacijske grupe.