

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir pareiškėjų ir (arba) registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Bulgarija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Čekijos Respublika	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Vokietija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Estija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Graikija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Suomija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Prancūzija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vengrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Airija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Islandija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Lietuva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketaminas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Olandija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketaminas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Norvegija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketaminas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Portugalija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketaminas	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Rumunija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Švedija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Slovakija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę
Slovėnija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

ES / EEE valstybė narė	Pareiškėjas ir (arba) registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina s	100 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, kiaulės, avys, ožkos, arkliai, šunys, katės, jūrų kiaulytės, žiurkėnai, triušiai, žiurkės ir pelės	į veną, švirkšti į raumenis, į pilvaplėvės ertmę

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas išduoti registracijos pažymėjimą

Ketabel 100 mg/ml injekcinio tirpalo ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Viename mililitre Ketabel 100 mg/ml injekcinio tirpalo ir susijusių pavadinimų (toliau – Ketabel) yra 100 mg veikliosios medžiagos ketamino. Ketaminas priskiriamas prie disociatyvių anestetikų grupės. Ketabel skirtas naudoti kartu su raminamuoju vaistu, siekiant imobilizuoti galvijus, kiaules, avis, ožkas, šunis, kates, arklius, jūrų kiaulytes, žiurkėnus, triušius, žiurkes ir peles, taip pat siekiant sukelti jiems sedaciją ir bendrinę nejautrą.

Pareiškėjas, bendrovė „Bela-Pharm GmbH & Co. KG“, pateikė paraišką gauti Ketabel registracijos pažymėjimą decentralizuotos procedūros būdu (FR/V/0338/001/DC), pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį, kaip referencinį vaistą nurodydamas nuo 1992 m. Prancūzijoje įregistruotą vaistą Imalgene 1000. Paraiška gauti registracijos pažymėjimą buvo pateikta Prancūzijai, kaip referencinei valstybei narei, ir Austrijai, Bulgarijai, Čekijai, Vokietijai, Estijai, Graikijai, Suomijai, Vengrijai, Airijai, Islandijai, Lietuvai, Latvijai, Nyderlandams, Norvegijai, Portugalijai, Rumunijai, Švedijai, Slovėnijai, Slovakijai ir Jungtinei Karalystei – kaip referencinėms valstybėms narėms.

Decentralizuotos procedūros metu Vokietija nusprendė, kad Ketabel gali kelti rimtą pavojų žmonių sveikatai. Visų pirma, Vokietija laikėsi nuomonės, kad Ketabel iš esmės skiriasi nuo referencinio vaisto Imalgene 1000, kadangi maždaug 10 proc. šio tirpalo sudaro pagalbinė medžiaga propilenglikolis, ir gali būti, kad dėl šio skirtumo veikliosios medžiagos liekanų koncentracija injekcijos vietoje mažėja kitaip arba lėčiau, kai Ketabel švirkščiamas į raumenis galvijams, kiaulėms, avims ir ožkoms. Šie probleminiai klausimai nebuvo išspręsti ir, vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 1 dalimi, jie buvo perduoti Veterinarinių vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(v)). Kadangi Vokietijos iškelti probleminiai klausimai vis tiek nebuvo išspręsti ir susijusioms valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo dėl vaisto Ketabel registracijos pažymėjimo išdavimo, 2019 m. liepos 5 d., vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalimi, šis klausimas buvo perduotas Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP).

Komiteto paprašyta apsvarstyti Vokietijos iškeltus probleminius klausimus ir pateikti išvadą, ar reikėtų išduoti Ketabel registracijos pažymėjimą.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Šios kreipimosi procedūros metu komiteto paprašyta apsvarstyti, ar skerdienai ir subproduktams nustatytos 1 paros išlaukos ir švirkščiamo vaisto tūrio apribojimo iki 20 ml pakanka, kad būtų užtikrintas vartotojų saugumas, kai Ketabel švirkščiamas į raumenis galvijams, kiaulėms, avims ir ožkoms.

Savo sudėtimi Ketabel skiriasi nuo referencinio vaisto Imalgene 1000, nes 10 proc. šio tirpalo sudaro propilenglikolis. Atliekant vertinimą decentralizuotos procedūros dėl Ketabel (FR/V/0338/001/DC) metu, prieita prie išvados, kad šis vaistas pagalbine medžiaga propilenglikoliu buvo papildytas siekiant patobulinti referencinio vaisto sudėtį, užtikrinant geresnę jo apsaugą nuo užteršimo mikrobais taip, kad naujasis vaistas kokybiškai nesiskirtų nuo referencinio vaisto naudojamo konservanto (chlorobutanolio) požiūriu.

Paskirties gyvūnams galvijams, kiaulėms, avims ir ožkoms veterinarinis vaistas Ketabel švirkščiamas į raumenis. Atliekant vertinimą decentralizuotos procedūros dėl Ketabel (FR/V/0338/001/DC) metu, prieita prie išvados, kad biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistui (Imalgene 1000) įrodytas remiantis

atleidimu nuo reikalavimo įrodyti biologinį ekvivalentiškumą, pagal CVMP gairių dėl veterinarinių vaistų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikimo (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹ 7.1 dalies b punktą: *Teikiant paraišką dėl vaistų, skirtų leisti į raumenis arba po oda, arba dėl sisteminio poveikio išoriškai naudojamų vaistų, biologinio ekvivalentiškumo tyrimų nereikia pateikti, jeigu tas vaistas yra tos pačios rūšies tirpalas, jame tokia pati veikliosios medžiagos koncentracija ir jame esančios pagalbinės medžiagos yra panašios ir jų kiekis panašus į esančių referencinio vaisto sudėtyje.*

Komitetui nepateikta jokių su šiuo vaistu susijusių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti skerdienai ir subproduktams taikytiną išlauką, gyvūnui į raumenis suleidus Ketabel. Tačiau, vadovaujantis minėtomis CVMP gairėmis dėl biologinio ekvivalentiškumo (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), pateikta informacija apie liekanų koncentracijos mažėjimą vaisto naudojimo vietoje.

Ketaminas yra farmakologiškai aktyvi medžiaga, įtraukta į Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 priedo 1 lentelę² kaip medžiaga, kurios didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos nebūtina (DLLK) nustatyti. Remdamasis liekanų tyrimu, kuris pateiktas dėl DLLK nustatymo (praėjus 24 val. po injekcijos į raumenis, injekcijos vietoje vaisto liekanų nerasta), ir atsižvelgdamas į tai, kad ketaminas nedažnai naudojamas gydant pavienius gyvūnus, taip pat į tai, kad mažai tikėtina, jog gyvūnai bus skerdžiami naudojant šį vaistą arba tuoj pat po jo injekcijos, ir į tai, kad ketaminas greitai absorbuojamas, taip pat greitai ir visiškai pašalinamas iš gyvūno organizmo, komitetas nusprendė, kad nebūtina nustatyti ketamino DLLK (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

CVMP nustatė, kad leidžiama pagalbinės medžiagos propilenglikolio paros dozė yra 0–25 mg/kg kūno svorio (tai atitinka 1,5 g per parą vienam 60 kg sveriančiam suaugusiajam) ir kad tai yra medžiaga, kurios DLLK nebūtina nustatyti (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

Pagal blogiausio atvejo scenarijų Ketabel gydytų galvijų injekcijos vietoje gali būti iki 2 g propilenglikolio (didžiausia galvijams į raumenis leidžiama dozė – 4 mg ketamino/kg kūno svorio; tai atitiktų 2 000 mg ketamino 500 kg svorio karvei, t. y., 20 ml tirpalo, kuriame yra 2 000 mg propilenglikolio (100 mg propilenglikolio viename mililitre)).

Kiaulėms į raumenis numatyta leisti dozė – ne daugiau kaip 20 mg ketamino/kg kūno svorio; suleidus tokią vaisto dozę, absoliutus propilenglikolio kiekis injekcijos vietoje būtų 4 000 mg (darant prielaidą, kad gyvūno kūno svoris – 200 kg).

Visas suleisto propilenglikolio kiekis (2 g galvijų atveju ir 4 g – kiaulių atveju) injekcijos vietoje vaisto suleidimo momentu viršija leidžiamą paros dozę – 1,5 g vienam asmeniui per parą. Remdamasis šiais skaičiavimais, pareiškėjas, kaip papildomą atsargumo priemonę, pasiūlė nustatyti 1 paros išlauką ir apriboti švirkščiamo vaisto tūrį iki 20 ml. Vienos paros išlauka laikoma saugia, nes manoma, kad, praėjus 24 valandoms nuo injekcijos, injekcijos vietoje nebebus 2 g propilenglikolio, kadangi, kaip aptariama toliau, propilenglikolis absorbuojamas labai greitai (Tarptautinės cheminių medžiagų saugos programos ataskaita;⁵ Kakemi et al., 1972⁶).

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

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

² https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/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.

Galima numatyti, kad 10 proc. propilenglikolio nesulėtins ketamino absorbcijos injekcijos vietoje, atsižvelgiant į tai, kad:

A. ketaminas labai greitai absorbuojamas po injekcijos į raumenis.

Pateikti publikuotų mokslinių straipsnių duomenys, siekiant atkreipti dėmesį į tai, kad po injekcijos į raumenis ketaminas paprastai greitai absorbuojamas žmogaus ir kiaulės organizme, o jo biologinis įsisavinamumas siekia maždaug 100 proc. (PSO, 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2015 m. ataskaita dėl ketamino, suleista į raumenis ši veiklioji medžiaga greitai absorbuojama; didžiausia jos koncentracija žmogaus organizme susidaro per 5–15 minučių po injekcijos į raumenis (Tmax: 5–15 min).

Iš suvestinės ataskaitos dėl ketamino DLLK (EMA/MRL/315/97-FINAL) matyti, kad ši medžiaga greitai absorbuojama iš injekcijos vietos, o didžiausia jos koncentracija susidaro per 10 minučių (Tmax: 10 min).

Pareiškėjas pacitavo farmakokinetinį tyrimą (Löscher *et al.*, 1990), kurį atliekant buvo lyginamas į veną ir į raumenis po 15 mg/kg kūno svorio leidžiamo ketamino poveikis šešioms sveikoms kiaulėms (ir dviem paršavedėms), o vaisto koncentracija plazmoje stebėta 8 valandas. Šis tyrimas atskleidė, kad į raumenis švirkščiamas ketaminas labai greitai absorbuojamas ir pašalinamas iš kiaulių organizmo (Tmax = 7,2 minutės, eliminacijos pusinis periodas – 2,2 val.). Nustatyta, kad į raumenis švirkščiamo ketamino biologinis įsisavinamumas – 100 proc. Duomenys patvirtina, kad į raumenis sušvirkšta įsotinamoji ketamino dozė visiškai absorbuojama iš injekcijos vietos;

B. propilenglikolis labai greitai absorbuojamas po injekcijos į raumenis.

Tarptautinės cheminių medžiagų saugos programos ataskaitoje nurodyta, kad parenteriniu būdu naudojamas (vartojamas) propilenglikolis absorbuojamas labai greitai.

Propilenglikolio savybės atitinka labai greitos absorbcijos injekcijos vietoje kriterijus, nes tai yra vandenyje labai tirpus mažos molekulinės masės tirpiklis (76,09 g/mol). Tai patvirtino Kakemi *et al.* (1972), kurie įrodė, kad, naudojant 10 proc. koncentracijos tirpalą, žiurkėms sušvirkštas propilenglikolis injekcijos vietoje absorbuojamas per kelias minutes (absorbcijos greičio konstanta – maždaug 0,4/min). Šiuo moksliniu darbu taip pat įrodyta, kad kai tirpale, kuriame yra izonikotinamido, yra 10 proc. propilenglikolio, tik šiek tiek pasikeičia propilenglikolio ir izonikotinamido absorbcija (absorbcijos greičio konstanta – 0,4/min plg. su 0,5/min, kai tirpale nėra propilenglikolio). Kakemi *et al.* (1972) taip pat įrodė, kad vaisto absorbcijos iš injekcinio tirpalo greitį galima numatyti pagal tirpiklio klampumą, jeigu tirpikliai yra palyginti nedidelės masės ir jų vietinis poveikis nestiprus;

C. generinio ir referencinio veterinarinių vaistų fizikinės ir cheminės savybės labai panašios.

Atlikta atitinkamų šios procedūros metu vertinamo ir referencinio vaistų fizikinių ir cheminių savybių analizė.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad šių vandeninių preparatų klampumas ir tankis panašūs į vandens klampumą ir tankį. Tai galima paaiškinti tuo, kad propilenglikolis sudaro tik 10 proc. preparato, o vanduo – 80 proc.

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. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Ižanga

Bendrovė „Bela-Pharm GmbH & Co. KG“ pateikė paraišką gauti Ketabel 100 mg/ml injekcinio tirpalo ir susijusių pavadinimų registracijos pažymėjimą decentralizuotos procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalį (t. y., paraišką dėl generinio vaisto). Ketabel yra injekcinis tirpalas, kurio viename mililitre yra 100 mg veikliosios medžiagos ketamino. Ketabel skiriasi nuo referencinio vaisto Imalgene 1000, nes 10 proc. šio tirpalo sudaro propilenglikolis (naudojamas kaip konservanto tirpiklis).

CVMP nepateikta konkrečių duomenų, susijusių su Ketabel liekanomis. Šios kreipimosi procedūros metu buvo aptariamasi 1 paros išlaukos ir švirkščiamo vaisto tūrio apribojimo iki 20 ml pagrįstumas.

Naudos vertinimas

Šios kreipimosi procedūros metu nebuvo vertinama Ketabel kokybė ir veiksmingumas, bet šis klausimas buvo aptartas prieš tai užbaigtos decentralizuotos procedūros metu. Ketabel nauda ekstrapoliuota iš duomenų apie referencinio vaisto Imalgene 1000 naudą, atsižvelgiant į tai, kad buvo pritarta, jog šie vaistai yra biologiškai ekvivalentiški. Siūlomos Ketabel indikacijos – procedūros, kurias atliekant reikia imobilizuoti gyvūną, sukelti jam sedaciją ir bendrinę nejautrą, kartu naudojant raminamąjį vaistą.

Atsižvelgiant į šios paraiškos gauti registracijos pažymėjimą teisinį pagrindą (Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalis, paraiška dėl generinio vaisto) ir tinkamą prašymo netaikyti reikalavimo įrodyti biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistui pagal CVMP gairių dėl veterinarinių vaistų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų atlikimo (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) 7.1 dalies b punktą pagrindimą, nebuvo pateikta jokių ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenų.

Rizikos vertinimas

Ketaminas yra farmakologiškai aktyvi medžiaga, įtraukta į Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 priedo 1 lentelę kaip medžiaga, kurios didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos nebūtina (DLLK) nustatyti ir kurios leidžiama paros dozė (LPD) nenustatyta.

Komitetas pripažino, kad nėra duomenų apie Ketabel liekanų koncentracijos mažėjimą. Tačiau, atsižvelgiant į labai greitą ir gerą ketamino ir propilenglikolio absorbciją po injekcijos į raumenis, taip pat į panašią Ketabel ir referencinio vaisto sudėtį bei jų fizikines ir chemines savybes, manoma, kad šių vaistų absorbcijos iš injekcijos vietos greitis nesiskirs.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Apsvarstęs kreipimosi priežastis ir turimus duomenis, taip pat siekdamas užtikrinti maisto ir maisto produktų, pagamintų iš Ketabel gydytų gyvūnų, vartotojų saugumą, komitetas laikosi nuomonės, kad pasiūlytą 1 paros išlauką ir švirkščiamo tirpalo tūrio apribojimą iki 20 ml galima pripažinti saugiais vartotojui.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Apskritai, komitetas daro išvadą, kad dėl Vokietijos išreikštų abejonių nereikėtų atsisakyti išduoti registracijos pažymėjimą, kuriame nustatyta 1 paros išlauka ir švirkščiamo vaisto tūrio apribojimas iki 20 ml. Pateikti duomenys, kuriais tinkamai pagrįsta, kad dėl pagalbinės medžiagos propilenglikolio šis veterinarinis vaistas nebus mažiau saugus nei referencinis vaistas.

Pagrindas išduoti Ketabel registracijos pažymėjimą

Kadangi

- remdamasis turimais duomenimis, komitetas priėjo prie išvados, kad kitokia, nei referencinio vaisto, Ketabel sudėtis neturi poveikio į raumenis suleisto ketamino absorbcijai injekcijos vietoje;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad skerdienai ir subproduktams nustatytos 1 paros išlaukos ir švirkščiamo vaisto tūrio apribojimo iki 20 ml pakanka, kad būtų užtikrintas vartotojų saugumas, kai Ketabel švirkščiamas į raumenis galvijams, kiaulėms, avims ir ožkoms;

todėl CVMP rekomendavo išduoti Ketabel 100 mg/ml injekcinio tirpalo ir susijusių pavadinimų registracijos pažymėjimą (žr. I priedą). Preparato informaciniai dokumentai (veterinarinio vaisto aprašas, ženklavimas ir informacinis lapelis) paliekami tokie patys, kaip galutiniai variantai, kurie buvo parengti koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta III priede.

III priedas

Galioja Koordinavimo grupės procedūros metu suderintos galutinės vaisto aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio versijos.