

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, pieteikuma iesniedzēju/ reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/ reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprum s	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Bulgārija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Čehija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Vācija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Igaunija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/ reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprum s	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Grieķija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Somija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Francija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Ungārija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Īrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/ reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprum s	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Islande	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Lietuva	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Latvija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Nīderlande	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Norvēģija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/ reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprum s	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Portugāle	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Rumānija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Zviedrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Slovākija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli
Slovēnija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūdescūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāriun intraperitoneāli

Dalībvalsts ES/EEZ	Pieteikuma iesniedzējs/ reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprum s	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Apvienotā Karaliste	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamīns	100 mg/ml	Šķīdums injekcijām	Liellopi, cūkas, aitas, kazas, zirgi, suņi, kaķi, jūrascūciņas, kāmji, truši, žurkas un peles	Intravenozi, intramuskulāri un intraperitoneāli

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības izsniegšanai

Ketabel 100 mg/ml šķīduma injekcijām un sinonīmisko nosaukumu (skatīt I pielikumu) zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi

1. Ievads

Ketabel 100 mg/ml šķīdums injekcijām un sinonīmisko nosaukumu zāles (turpmāk tekstā - *Ketabel*) kā aktīvo vielu satur 100 mg ketamīna vienā ml zāļu. Ketamīns pieder pie disociatīvo anestēzijas līdzekļu grupas. *Ketabel* kombinācijā ar sedatīvu līdzekli ir indicēts liellopu, cūku, aitū, kazu, suņu, kaķu, zirgu, jūras cūciņu, kāmjū, žurku un peļu imobilizācijai, sedācijai un vispārējai anestēzijai.

Pieteikuma iesniedzējs *Bela-Pharm GmbH & Co. KG* iesniedza *Ketabel* reģistrācijas pieteikumu decentralizētai procedūrai (FR/V/0338/001/DC) saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, atsaucoties uz atsaucē zālēm *Imalgene 1000*, kas Francijā reģistrētas kopš 1992. gada. Reģistrācijas pieteikums tika iesniegts Francijā kā atsaucē dalībvalstī (*RMS; reference Member State*), kā arī Austrijā, Bulgārijā, Čehijā, Vācijā, Igaunijā, Grieķijā, Somijā, Ungārijā, Īrijā, Islandē, Lietuvā, Latvijā, Nīderlandē, Norvēģijā, Portugālē, Rumānijā, Zviedrijā, Slovēnijā, Slovākijā un Apvienotajā Karalistē kā iesaistītajās dalībvalstīs.

Decentralizētās procedūras laikā Vācijā uzskatīja, ka *Ketabel* var radīt iespējamu nopietnu risku cilvēka veselībai. Proti, Vācijā uzskatīja, ka *Ketabel* būtiski atšķiras no atsaucē zālēm *Imalgene 1000*, jo satur aptuveni 10 % palīgvielas propilēnglikola, un šāda atšķirība var būt pietiekama, lai izmainītu vai ietekmētu aktīvās vielas atlieku daudzuma mazināšanos injekcijas vietā, ievadot *Ketabel* intramuskulāri liellopiem, cūkām, aitām un kazām. Šie jautājumi netika atrisināti, tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 1. punktu tie tika nosūtīti Veterināro zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMD(v)*). Tā kā Vācijā radušies jautājumi ir palikuši neatrisināti, ieinteresētajām dalībvalstīm nav izdevies panākt vienošanos par *Ketabel* reģistrācijas apliecības izsniegšanu, tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu šis jautājums 2019. gada 5. jūlijā tika nosūtīts *CVMP*.

Komitejai tika lūgts izvērtēt Vācijā radušos jautājumus un lemt, vai ir izsniedzama *Ketabel* reģistrācijas apliecība.

2. Iesniegto datu novērtējums

Šajā pārskatīšanas procedūrā Komitejai tika lūgts izvērtēt, vai izdalīšanās periods dzīvnieku produkcijai viena diena gaļai un blakusproduktiem, ja injekcijas tilpums nav pārsniedzis 20 ml, ir pietiekams, lai garantētu patērētāju drošību, ja *Ketabel* liellopiem, cūkām, aitām un kazām ir ievadīts intramuskulāri.

Ketabel zāļu forma ir citāda nekā atsaucē zālēm *Imalgene 1000*, jo tā satur 10 % propilēnglikola. Veicot vērtēšanu saistībā ar *Ketabel* decentralizēto procedūru (FR/V/0338/001/DC), tika secināts, ka ir pievienota palīgviela propilēnglikols, lai uzlabotu atsaucē zāļu formu antibakteriālās noturības ziņā, neradot kvalitatīvā sastāva atšķirības salīdzinājumā ar atsaucē zālēm pievienoto konservantu (hlorbutanolu).

Veterinārās zāles *Ketabel* ievada intramuskulāri mērķa sugu dzīvniekiem - liellopiem, cūkām, aitām un kazām. Veicot vērtēšanu saistībā ar *Ketabel* decentralizēto procedūru (FR/V/0338/001/DC), secināts, ka bioekvivalence ar atsaucē zālēm (*Imalgene 1000*) ir pierādīta, pamatojoties uz iespēju *in vivo* neveikt bioekvivalences un biopieejamības pētījumus saskaņā ar *CVMP* vadlīnijas par bioekvivalences pētījumu

veikšanu veterinārajām zālēm 7.1.b) punktu (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹: "Zālēm, kuras paredzētas intramuskulārai, subkutānai lietošanai vai sistēmiskai iedarbībai pēc lokālas lietošanas, bioekvivalences pētījumi nav nepieciešami gadījumos, kad zāles ir tāda paša veida šķīdums, satur aktīvo vielu tādā pašā koncentrācijā un salīdzināmas palīgvielas līdzīgā daudzumā kā atsauces zāles."

Komitejai netika iesniegta šīm zālēm specifiska informācija, kas atbalstītu izdalīšanās perioda noteikšanu dzīvnieku produkcijas gaļai un blakusproduktiem pēc *Ketabel* intramuskulāras ievadīšanas. Taču saskaņā ar CVMP iepriekš minēto bioekvivalences vadlīniju (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) tika sniegta informācija par atlieku izmaiņām ievadīšanas vietā.

Ketamīns ir farmakoloģiski aktīva viela, kas iekļauta Komisijas Regulas (ES) Nr. 37/2010 pielikuma 1. tabulā² un kurai nav jānosaka maksimālais pieļaujamais atlieku līmenis (*MRL*; *maximum residue limit*). Pamatojoties uz atlieku pētījumu, kas iesniegts *MRL* noteikšanai (atliekas injekcijas vietā 24 stundas pēc intramuskulāras ievadīšanas nav konstatētas), uz faktu, ka ketamīnu atsevišķu dzīvnieku ārstēšanai lieto reti, uz faktu, ka maz ticams, ka dzīvnieki tiks nodoti nokaušanai ārstēšanas laikā vai tūlīt pēc tās, un uz faktu, ka ketamīns uzsūcas strauji un tiek izvadīts strauji un lielā daudzumā, Komiteja uzskatīja, ka ketamīnam nav jānosaka *MRL* (EPMA, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

CVMP ir noteikusi, ka pieņemamais palīgvielas propilēnglikola dienā uzņemamais daudzums ir 0-25 mg/kg ķermeņa masas (atbilst 1,5 g dienā 60 kg smagam pieaugušajam), un maksimālais pieļaujamais atlieku līmenis (*MRL*) nav jānosaka (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

Sliktākajā gadījumā ar *Ketabel* ārstētiem liellopiem injekcijas vietā varētu būt līdz 2 g propilēnglikola (maksimālā intramuskulārā deva liellopiem ir 4 mg ketamīna uz kg ķermeņa masas, t.i., 2000 mg ketamīna 500 kg smagai govij - 20 ml šķīduma, kas satur 2000 mg propilēnglikola [propilēnglikols = 100 mg/ml]).

Cūkām paredzētā deva ir līdz 20 mg ketamīna/kg ķermeņa masas, kuras lietošanas rezultātā absolūtais propilēnglikola daudzums injekcijas vietā ir 4000 mg (pieņemot, ka ķermeņa masa ir 200 kg).

Kopējais ievadītā propilēnglikola daudzums (2 g liellopiem un 4 g cūkām) injekcijas vietā zāļu ievadīšanas laikā pārsniedza pieņemamo dienā uzņemamo daudzumu, kas ir 1,5 g vienai personai dienā. Pamatojoties uz šiem aprēķiniem, pieteikuma iesniedzējs kā papildu piesardzības pasākumus ierosināja ieviest vienu dienu ilgu izdalīšanās periodu dzīvnieku produkcijai un injekcijas tilpuma ierobežojumu līdz 20 ml. Vienu dienu ilgs izdalīšanās periods dzīvnieku produkcijai tiek uzskatīts par drošu, jo nav paredzams, ka 2 g propilēnglikola paliks injekcijas vietā 24 stundas pēc ievadīšanas, un, kā iztīrāts iepriekš, zināms, ka propilēnglikols uzsūcas ļoti strauji (Starptautiskās ķīmisko vielu drošības programmas ziņojums⁵; Kakemi *et al.* 1972⁶).

Paredzams, ka 10% propilēnglikola nepalēninās ketamīna uzsūkšanos injekcijas vietā, jo:

A. ketamīns pēc intramuskulāras injekcijas uzsūcas ļoti strauji un lielā daudzumā.

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.

Tika iesniegti literatūrā publicēti dati, lai akcentētu, ka ketamīna uzsūkšanās pēc intramuskulāras ievades cilvēkiem un cūkām parasti ir ātra, un biopieejamība ir aptuveni 100 % (PVO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Pasaules Veselības organizācijas (PVO) 2015. gada ziņojums par ketamīnu liecina, ka pēc intramuskulāras ievadīšanas šī aktīvā viela uzsūcas strauji; T_{max} cilvēkam tiek sasniegts 5-15 minūtes pēc intramuskulāras ievadīšanas.

MRL kopsavilkuma ziņojums par ketamīnu (EMA/MRL/315/97-FINAL) liecina, ka uzsūkšanās no injekcijas vietas notiek strauji, un T_{max} ir 10 minūtes.

Pieteikuma iesniedzējs ir citējis farmakokinētikas pētījumu (Löscher *et al.* 1990), kurā salīdzināta 15 mg ketamīna uz kg ķermeņa masas intravenoza un intramuskulāra ievadīšana sešām veselām cūkām (un divām sivēnmātēm) un 8 stundas uzraudzīta koncentrācija plazmā. Šis pētījums liecina, ka ketamīna uzsūkšanās un eliminācija pēc intramuskulāras ievadīšanas cūkām ir ļoti strauja (T_{max} = 7,2 minūtes un eliminācijas pusperiods = 2,2 stundas). Noteikts, ka intramuskulāri ievadīta ketamīna biopieejamība ir 100 %. Dati apstiprina, ka pēc intramuskulāras ievadīšanas viss ketamīna daudzums no injekcijas vietas pilnībā uzsūcas.

B. propilēnglikols pēc intramuskulāras injekcijas uzsūcas ļoti strauji.

Starptautiskās ķīmisko vielu drošības programmas ziņojumā norādīts, ka pēc parenterālas ievades propilēnglikols uzsūcas tūlīt.

Propilēnglikola īpašības atbilst ļoti straujam uzsūkšanās procesam injekcijas vietā, jo šis ir mazas molekulas šķīdums (76,09 g/mol), kas ļoti labi šķīst ūdenī. To apstiprināja Kakemi *et al.* (1972), kas pierādīja, ka propilēnglikola uzsūkšanās no 10 % šķīduma injekcijas vietā žurkām notiek dažu minūšu laikā (uzsūkšanās ātrums ir aptuveni 0,4/min). Šajā dokumentā arī norādīts, ka 10 % propilēnglikola izonikotinamīdu saturošā šķīdumā propilēnglikola un izonikotinamīda uzsūkšanos izmaina tikai nedaudz (uzsūkšanās ātruma konstante ir 0,4/min salīdzinājumā ar 0,5/min, ja propilēnglikols nav pievienots). Kakemi *et al.* (1972) pierādīja, ka zāļu uzsūkšanās ātrumu no injicējamā šķīduma iespējams paredzēt, ņemot vērā šķīdinātāja viskozitāti, ar nosacījumu, ka šķīdinātāju masa ir salīdzinoši maza un tiem piemīt neliela vietēja ietekme.

C. patentbrīvo un atsaucē veterināro zāļu fizikāli ķīmiskās īpašības ir ļoti līdzīgas.

Tika analizētas atsaucē zāļu un kandidātā zāļu formas nozīmīgās fizikāli-ķīmiskās īpašības.

Jāņem vērā, ka šo ūdens šķīdumu viskozitāte un blīvums ir līdzīgs kā ūdenim. To iespējams izskaidrot ar faktu, ka propilēnglikols veido tikai 10 % no zāļu formas, bet pārējie 80 % ir ūdens.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Bela-Pharm GmbH & Co. KG iesniedza Ketabel 100 mg/ml šķīduma injekcijām un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas pieteikumu decentralizētai procedūrai saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu (t.i., patentbrīvo zāļu reģistrācijas pieteikumu). Ketabel ir šķīdums injekcijām, kas

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.

kā aktīvo vielu satur 100 mg ketamīna vienā ml šķīduma. *Ketabel* atšķiras no atsauces zālēm *Imalgene 1000*, jo satur 10 % propilēnglikola (kā konservanta šķīdinātāju).

Specifiska informācija par *Ketabel* atliekām CVMP netika iesniegta. Šīs pārskatīšanas procedūras laikā tika iztīrīta vienu dienu ilga izdalīšanās perioda dzīvnieku produkcijai un injekciju tilpuma ierobežojuma līdz 20 ml piemērotība.

Ieguvumu novērtējums

Ketabel kvalitāte un iedarbīgums šajā pārskatīšanas procedūrā netika vērtēts, taču to izvērtēja iepriekš decentralizētas procedūras laikā. Informācija par *Ketabel* ieguvumiem ir ekstrapolēta no informācijas par atsauces zāļu *Imalgene 1000* ieguvumiem, pieņemot, ka ir apstiprināta bioekvivalence. *Ketabel* ierosināts lietot kombinācijā ar sedatīvu līdzekli imobilizācijai, sedācijai un vispārējai anestēzijai.

Ņemot vērā šī reģistrācijas pieteikuma likumisko pamatu (Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu - patentbrīvu zāļu reģistrācijas pieteikums) un pietiekamo pamatojumu, kādēļ netiek piemērota prasība pierādīt bioekvivalenci ar atsauces zālēm saskaņā ar CVMP vadlīnijas par bioekvivalences pētījumu veikšanu veterinārajām zālēm 7.1.b) punktu (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), preklīniskie vai klīniskie dati netika iesniegti.

Riska novērtēšana

Ketamīns ir farmakoloģiski aktīva viela, kas iekļauta Komisijas Regulas (ES) Nr. 37/2010 pielikuma 1. tabulā, kurai nav jānosaka maksimālais pieļaujamais atlieku līmenis (*MRL; maximum residue limit*) un kurai nav noteikts pieņemamais dienā uzņemamais daudzums (*ADI, acceptable daily intake*).

Komiteja atzina, ka nav pieejami dati par *Ketabel* atlieku daudzuma mazināšanos. Taču, ņemot vērā, ka ketamīns un propilēnglikols pēc intramuskulāras injekcijas uzsūcas ļoti strauji un lielā daudzumā un ka *Ketabel* un atsauces zāļu fizikāli ķīmiskās īpašības un zāļu forma ir ļoti līdzīga, paredzams, ka uzsūkšanās ātrums no injekcijas vietas nebūs citāds.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Izvērtējot pārskatīšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, kā arī lai garantētu drošību patērētājiem, kuri uzturā lieto pārtikas produktus, kas iegūti no *Ketabel* saņēmušajiem dzīvniekiem, Komiteja uzskata, ka ierosinātais vienu dienu ilga izdalīšanās periods dzīvnieku produkcijas gājai un blakusproduktiem un maksimālais injekcijas tilpums 20 ml ir uzskatāms par drošu patērētājiem.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Kopumā Komiteja secina, ka Vācijā izteiktajām bažām nevajadzētu būt par iemeslu reģistrācijas apliecības neizsniegšanai, ja ir noteikts vienu dienu ilgs izdalīšanās periods dzīvnieku produkcijai un injekciju tilpuma ierobežojums līdz 20 ml. Pietiekami pamatots, ka palīgviela propilēnglikols neietekmēs šo veterināro zāļu drošumu salīdzinājumā ar atsauces zālēm.

***Ketabel* reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums**

Tā kā:

- ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja secināja, ka atsauces zāļu un *Ketabel* zāļu formu atšķirības neietekmēs ketamīna uzsūkšanos injekcijas vietā pēc intramuskulāras ievadīšanas;
- Komiteja uzskatīja, ka izdalīšanās periods dzīvnieku produkcijai viena diena gaļai un blakusproduktiem, ja injekcijas tilpums nepārsniedz 20 ml, ir pietiekams, lai garantētu drošību patērētājiem, ja *Ketabel* liellopiem, cūkām, aitām un kazām ir ievadīts intramuskulāri,

CVMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību *Ketabel* 100 mg/ml šķīdumam injekcijām un sinonīmisko nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu). Zāļu informācija (zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija) paliek tāda pati, kā galīgā redakcija, kas apstiprināta III pielikumā minētajās koordinācijas grupas procedūrās.

III. pielikums

Derīgs zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgajās versijās, kas ir izstrādātas Koordinācijas grupas procedūras gaitā.