

Anness I

**Lista ta' ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwiet tal-prodotti
medicinali veterinarji, speċijiet ta' annimali, mnejn jingħata,
applikanti/detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq
fl-Istati Membri**

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewti ka	Speċijiet ta' annimal	Mnejn jingħata
L-Awstrija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali
Il-Bulgarija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali
Repubblika Ċeka	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali
Il-Ġermanja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali
Estonja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewti ka	Speċijiet ta' annimal	Mnejn jingħata
Il-Greċja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Il-Finlandja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Franza	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
L-Ungerija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
L-Irlanda	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewti ka	Speċijiet ta' annimal	Mnejn jingħata
Islanda	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Il-Litwanja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Il-Latvja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
L-Olanda	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
In-Norveġja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' annimal	Mnejn jingħata
Il-Portugall	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Ir-Rumanija	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
L-Iżvezja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Is-Slovakkja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali
Slovenja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	ġol-vini, ġol-muskoli, intraperitoneali

Stat Membru tal-UE/ŻEE	Applikant/Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla Farmaċewtika	Speċijiet ta' animal	Mnejn jingħata
Ir-Renju Unit	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	soluzzjoni għall-injezzjon	Bhejjem tal-ifrat, ħnieżer, nagħaġ, mogħoż, żwiemel, klieb, qtates, indi, ħamsters, fniek, firien u ġrieden	gol-vini, gol-muskoli, intraperitoneali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Ketabel 100 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Ketabel 100 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati (minn hawn 'il quddiem Ketabel) fiha 100 mg ketamina bħala sustanza attiva għal kull ml tal-prodott. Il-ketamina tappartjeni għall-grupp ta' anestetici diżassoċjattivi. Ketabel huwa indikat flimkien ma' sedattiv għall-immobilizzazzjoni, is-sedazzjoni u l-anestesija ġenerali għall-bhejjem tal-ifrat, il-ħnieżer, in-nagħaġ, il-mogħoż, il-klieb, il-qtates, iż-żwiemel, il-fniek tal-Indi, il-ħamsters, il-fniek, il-firien, u l-ġrieden.

L-applikant, Bela-Pharm GmbH & Co, ippreżenta applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, permezz tal-proċedura deċentralizzata (FR/V/0338/001/DC), għal Ketabel skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, li tirreferi għall-prodott ta' referenza Imalgene 1000 awtorizzat fi Franza mill-1992. L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġiet ippreżentata lil Franza bħala l-Istat Membru ta' referenza (RMS), kif ukoll lill-Awstrija, lill-Bulgarija, lill-Repubblika Ċeka, lill-Ġermanja, lill-Estonja, lill-Greċja, lill-Finlandja, lill-Ungerija, lill-Irlanda, lill-Iżlanda, lill-Litwanja, lill-Latvja, lill-Netherlands, lill-Norveġja, lill-Portugall, lill-Rumanija, lill-Iżvezja, lill-Slovenja, lill-Slovakkja u lill-Renju Unit bħala Stati Membri kkonċernati.

Matul il-proċedura deċentralizzata, il-Ġermanja, ikkunsidrat li Ketabel jista' jippreżenta riskju potenzjali serju għas-saħħa umana. B'mod partikolari, il-Ġermanja kkunsidrat li Ketabel huwa essenzjalment differenti mill-prodott ta' referenza Imalgene 1000 peress li fih madwar 10 % tal-eċċipjent glikol tal-propilen u din id-differenza tista' tkun biżżejjed biex tbiddel jew tfixxkel it-tnaqqis ta' residwu tas-sustanza attiva fil-post tal-injezzjoni meta Ketabel jiġi amministrat permezz tar-rota intramuskolari lill-bhejjem tal-ifrat, lill-ħnieżer, lin-nagħaġ u lill-mogħoż. Dawn il-kwistjonijiet baqgħu mhux solvuti u ġew riferuti skont l-Artikolu 33(1) tad-Direttiva 2001/82/KE lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċeduri Deċentralizzati (veterinarju) (CMD(v)). Peress li l-kwistjonijiet imqajmin mill-Ġermanja baqgħu ma ssolvewx, l-Istati Membri kkonċernati naqsu milli jilħqu qbil fir-rigward tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodott Ketabel u konsegwentement il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CVMP fil-5 ta' Lulju 2019 skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE.

Il-Kumitat kien mitlub iqis il-kwistjonijiet imqajmin mill-Ġermanja u jikkonkludi jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Ketabel għandhiex tingħata.

2. Valutazzjoni tad-data ppreżentata

F'din il-proċedura ta' referenza, il-Kumitat intalab jikkunsidra jekk perjodu ta' rtirar tal-laħam u l-ġewwieni ta' jum (1) b'limitazzjoni tal-volum tal-injezzjoni għal 20 ml huwiex biżżejjed biex jiggarrantixxi s-sikurezza tal-konsumatur meta Ketabel jingħata lill-bhejjem tal-ifrat, il-ħnieżer, in-nagħaġ u l-mogħoż minn ġor-rota intramuskolari.

Il-formulazzjoni ta' Ketabel hija differenti mill-prodott ta' referenza, Imalgene 1000, peress li fih 10 % glikol tal-propilen. Waqt il-valutazzjoni fil-kuntest tal-proċedura deċentralizzata għal Ketabel (FR/V/0338/001/DC), ġie konkluż li l-eċċipjent glikol tal-propilen kien miżjud sabiex itejjeb il-formulazzjoni tal-prodott ta' referenza f'termini ta' preservazzjoni antimikrobika mingħajr ma tbiddu b'mod kwalitattiv mill-prodott ta' referenza f'termini tal-preservattiv użat (klorobutanol).

Il-prodott mediċinali veterinarju Ketabel jingħata lill-ispeċi fil-mira l-bhejjem tal-ifrat, il-ħnieżer, in-nagħaġ u l-mogħoż minn ġor-rotta intramuskolari. Matul il-valutazzjoni fil-kuntest tal-proċedura deċentralizzata għal Ketabel (FR/V/0338/001/DC), ġie konkluż li l-bijoeqwivalenza mal-prodott ta' referenza (Imalgene 1000) intweriet abbażi tal-bijoderoga skont it-Taqsima 7.1.b) tal-linja gwida tas-CVMP dwar it-tmexxija tal-istudji tal-bijoeqwivalenza għall-prodotti mediċinali veterinarji (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹: *"Għall-prodotti maħsuba għal amministrazzjoni topika intramuskolari, ta' taħt il-ġilda jew li jaġixxu sistematikament, l-istudji ta' bijoeqwivalenza mhumix meħtieġa f'każijiet fejn il-prodott ikun tal-istess tip ta' soluzzjoni, ikun fih l-istess konċentrazzjoni tas-sustanza attiva u eċċipjenti komparabbli f'ammonti simili bħall-prodott ta' referenza."*

L-ebda *data* speċifika dwar il-prodott li tappoġġa l-perjodu ta' rtirar tal-laħam u l-ġewwieni wara l-amministrazzjoni intramuskolari ta' Ketabel ma tqiegħdet għad-dispożizzjoni tal-Kumitat. Madankollu, f'konformità mal-linja gwida tal-bijoeqwivalenza tas-CVMP imsemmija hawn fuq (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), ġiet ipprovduta informazzjoni dwar l-imġiba tar-residwi fil-post tal-amministrazzjoni.

Il-ketamina hija sustanza farmakoloġikament attiva inkluża fit-Tabella 1 tal-Anness għar-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 37/2010² mingħajr ma huma meħtieġa limiti massimi ta' residwi (MRL). Fuq il-bażi tal-istudju dwar ir-residwi pprovdut għall-istabbiliment tal-MRLs (l-ebda residwu misjub fil-post tal-injezzjoni 24 siegħa wara l-amministrazzjoni intramuskolari), il-fatt li l-ketamina tintuża b'mod mhux frekwenti għat-trattament tal-annimali individwali, il-fatt li huwa improbabbli li l-annimali jintbagħtu għall-qatla matul jew immedjatament wara t-trattament u l-fatt li l-ketamina tiġi assorbita malajr, u titneħħa malajr u b'mod estensiv, il-Kumitat ma qiesx li huwa meħtieġ li jiġi stabbilit MRL għall-ketamina (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

Għall-eċċipjent glikol tal-propilen, teħid aċċettabbli ta' kuljum ta' 0-25 mg/kg piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 1.5 g kuljum għal adult li jiżen 60 kg), bi status ta' "ebda limitu massimu ta' residwi (MRL) meħtieġ" ġie stabbilit mis-CVMP (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴.

Skont l-aġġar xenarju possibbli, post tal-injezzjoni tal-bhejjem tal-ifrat ittrattati b'Ketabel jista' jkun fih sa 2 g glikol tal-propilen (doża massima intramuskolari għall-bhejjem tal-ifrat 4 mg ketamina għal kull kg ta' piż tal-ġisem, li tfisser 2 000 mg ketamina għal baqra ta' 500 kg, jiġifieri 20 ml ta' soluzzjoni li jkun fiha 2 000 mg glikol tal-propilen [glikol tal-propilen = 100 mg/ml]).

Għall-ħnieżer, id-doża intramuskolari maħsuba hija sa 20 mg ketamina/kg piż tal-ġisem u din twassal għall-ammont assolut ta' 4 000 mg glikol tal-propilen fil-post tal-injezzjoni (jekk wieħed jassumi piż ta' 200 kg).

L-ammont totali ta' glikol tal-propilen amministrat (2 g għall-bhejjem tal-ifrat u 4 g għall-ħnieżer) fil-post tal-injezzjoni fil-ħin tal-amministrazzjoni tal-prodott jaqbeż it-teħid aċċettabbli ta' kuljum ta' 1.5 g għal kull persuna kuljum. Fuq il-bażi ta' dawn il-kalkoli, l-applikant ippropona perjodu ta' rtirar ta' jum (1) u limitu tal-volum tal-injezzjoni għal 20 ml bħala miżuri ta' prekawżjoni addizzjonali. Il-perjodu ta' rtirar ta' jum (1) jitqies sikur peress li mhux mistenni li l-2 g glikol tal-propilen jibqgħu fil-post tal-injezzjoni 24 siegħa wara l-amministrazzjoni, peress li, kif diskuss hawn taħt, l-assorbiment tal-glikol

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/req_2010_37/req_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

tal-propilen huwa magħruf li huwa mgħaġġel ħafna (ir-rapport tal-Programm Internazzjonali dwar is-Sikurezza tas-Sustanzi Kimiċi⁵; Kakemi *et al.* 1972⁶).

Jista' jkun imbassar li 10 % glikol tal-propilen mhux se jnaqqas l-assorbiment tal-ketamina fil-post tal-injezzjoni abbażi ta':

A. L-assorbiment rapidu ħafna u għoli tal-ketamina wara injezzjoni intramuskolari

Data mil-letteratura ppubblikata ngħatat biex tenfasizza li l-assorbiment tal-ketamina wara amministrazzjoni intramuskolari huwa ġeneralment veloċi fil-bnedmin u l-ħnieżer, b'madwar 100 % bijodisponibbiltà (WHO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Ir-rapport tal-2015 tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) dwar il-ketamina jindika li din is-sustanza attiva qed tiġi assorbita malajr meta tkun amministrata permezz tar-rotta intramuskolari; it-Tmax jintlaħaq bejn 5 minuti sa 15-il minuta wara l-amministrazzjoni intramuskolari fil-bnedmin.

Ir-rapport sommarju tal-MRL dwar il-ketamina (EMA/MRL/315/97-FINAL) jindika li l-assorbiment mill-post tal-injezzjoni huwa rapidu b'Tmax ta' 10 minuti.

L-applikant iċċita studju farmakokinetiku (Löscher *et al.* 1990) li jqabbel l-amministrazzjoni minn ġol-vini u l-amministrazzjoni intramuskolari ta' 15 mg ketamina għal kull kg ta' piż tal-ġisem għal sitt ħnieżer b'saħħithom (u żewġ ħnieżer nisa) u l-konċentrazzjonijiet tal-plasma ġew immonitorjati fuq perjodu ta' tmien (8) siegħat. Dan l-istudju juri li l-assorbiment u l-eliminazzjoni tal-ketamina huma rapidi ħafna wara amministrazzjoni intramuskolari fil-ħnieżer (Tmax = 7.2 minuti u half-life ta' eliminazzjoni = 2.2 siegħat). Ġiet stabbilita bijodisponibbiltà ta' 100 % ta' ketamina intramuskolari. Id-*data* tikkonferma li t-tagħbija ta' ketamina ġiet assorbita b'mod sħiħ mill-post ta' injezzjoni wara amministrazzjoni intramuskolari.

B. L-assorbiment rapidu ħafna tal-glikol tal-propilen wara injezzjoni intramuskolari

Fir-rapport tal-Programm Internazzjonali dwar is-Sikurezza tas-Sustanzi Kimiċi, hemm innotat li l-assorbiment tal-glikol tal-propilen amministrat permezz ta' rotta parenterali huwa immedjat.

Il-karatteristiċi tal-glikol tal-propilen huma kompatibbli ma' assorbiment malajr ħafna fil-post tal-injezzjoni peress li dan huwa solvent ta' piż molekulari baxx (76.09 g/mol) li huwa solubbli ħafna fl-ilma. Dan ġie kkonfermat minn Kakemi *et al.* (1972) li wrew li l-assorbiment tal-glikol tal-propilen fil-post tal-injezzjoni fil-firien isir fi żmien minuti (rata ta' assorbiment ta' madwar 0.4/min) għal soluzzjoni konċentrata ta' 10 %. Dan id-dokument wera wkoll li 10 % tal-glikol tal-propilen f'soluzzjoni li fiha isonikotinamid jimmodifika l-assorbiment tal-glikol tal-propilen u isonikotinamid biss bi ftit (kostant tar-rata ta' assorbiment ta' 0.4/min kontra 0.5/min meta ma jibqax preżenti l-glikol tal-propilen). Kakemi *et al.* (1972) wera wkoll li l-previżjoni tar-rata tal-assorbiment tal-medicina minn soluzzjoni injettabbli tista' tkun possibbli permezz tal-viskożità tas-solvent, diment li s-solventi jkunu ta' piż komparattivament żgħir u jeżerċitaw effetti lokali żgħir.

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.

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.

Ċ. Il-fatt li l-karatteristiċi fiżikokimiċi tal-prodotti ġeneriċi u dawk mediċinali veterinarji ta' referenza huma simili ħafna.

Il-karatteristiċi fiżikokimiċi rilevanti tal-formulazzjoni tal-kandidat u dik ta' referenza ġew analizzati.

Ta' min jinnota li l-viskożità u d-densità ta' dawn il-prodotti milwiema huma simili għal dawk tal-ilma. Dan jista' jiġi spjegat mill-fatt li l-glikol tal-propilen huwa biss 10 % tal-formulazzjoni filwaqt li l-ilma jikkostitwixxi 80 % tal-formulazzjoni.

3. Valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji

Introduzzjoni

Bela-Pharm GmbH & Co. KG ippreżentat applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq permezz tal-proċedura deċentralizzata skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE (jiġifieri applikazzjoni ġenerika) għal Ketabel 100 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati. Ketabel huwa soluzzjoni għal injezzjoni li fiha 100 mg ta' ketamina għal kull ml bħala sustanza attiva. Ketabel huwa differenti mill-prodott ta' referenza Imalgene 1000 peress li fih 10 % glikol tal-propilen (bħala solvent għall-preservattiv).

L-ebda *data* speċifika residwa għal Ketabel ma ġiet magħmula disponibbli għas-CVMP. Matul din il-proċedura ta' referenza ġiet diskussa l-adegwatezza tal-perjodu ta' rtirar ta' jum (1) b'limitazzjoni tal-volum ta' injezzjoni għal 20 ml.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Il-kwalità u l-effikaċja ta' Ketabel ma ġewx ivvalutati bħala parti minn dan ir-riferiment iżda ġew ikkunsidrati fil-proċedura deċentralizzata preċedenti. Il-benefiċċji ta' Ketabel huma estrapolati minn dawk tal-prodott ta' referenza Imalgene 1000, minħabba li l-bijoekwivalenza ġiet aċċettata. L-indikazzjonijiet proposti għal Ketabel huma għall-immobilizzazzjoni, is-sedazzjoni, l-anestesija ġenerali flimkien ma' sedattiv.

Minħabba l-bażi ġuridika ta' din l-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq (l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE — applikazzjoni għal prodott ġeneriku) u ġustifikazzjoni sodisfaċenti għal deroga mir-rekwiżit li tintwera l-bijoekwivalenza mal-prodott ta' referenza skont it-Taqsima 7.1.b) tal-linja gwida tas-CVMP dwar it-twettiq ta' studji ta' bijoekwivalenza għal prodotti mediċinali veterinarji (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), ma ġiet ippreżentata l-ebda *data* preklinika jew klinika.

Valutazzjoni tar-riskju

Il-ketamina hija sustanza farmakoloġikament attiva inkluża fit-Tabella 1 tal-Anness għar-Regolament tal-Kummissjoni (UE) Nru 37/2010 mingħajr ebda limitu massimu ta' residwi (MRL) meħtieġ u mingħajr teħid aċċettabbli ta' kuljum (ADI).

Il-Kumitat irrikonoxxa li ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar it-tnaqqis ta' residwi ta' Ketabel. Madankollu, meta jitqies l-assorbiment veloċi ħafna u għoli tal-ketamina u l-glikol tal-propilen wara injezzjoni intramuskolari kif ukoll il-formulazzjoni mill-qrib u l-karatteristiċi fiżikokimiċi bejn Ketabel u l-prodott ta' referenza, huwa mistenni li mhux se jkun hemm rati differenti ta' assorbiment mill-post tal-injezzjoni.

Miżuri ta' ġestjoni jew miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għar-riferiment u d-*data* disponibbli, u biex jiżgura s-sikurezza tal-konsumaturi tal-ikel u tal-prodotti tal-ikel li ġejjin minn annimali li jridu jiġu kkurati b'Ketabel, il-Kumitat huwa tal-fehma li l-perjodu ta' rtirar propost ta' jum (1) tal-laħam u l-ġewwieni, b'restrizzjoni fuq il-volum massimu ta' injezzjoni għal 20 ml, jista' jiġi aċċettat bħala sikur għall-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

B'mod ġenerali, il-Kumitat jikkonkludi li t-tħassib espress mill-Ġermanja ma għandux jimpedixxi l-għoti ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, fejn il-perjodu ta' rtirar huwa stabbilit għal jum (1) b'limitazzjoni tal-volum ta' injezzjoni għal 20 ml. Inghatat ġustifikazzjoni sodisfaċenti li l-eċċipjent glikol tal-propilen mhux se jkollu impatt fuq is-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju meta mqabbel mal-prodott ta' referenza.

Raġunijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Ketabel

Billi

- Fuq il-bażi tad-*data* disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda li l-formulazzjoni differenti bejn Ketabel u l-prodott ta' referenza mhux se jkollha impatt fuq l-assorbiment tal-ketamina fil-post tal-injezzjoni wara amministrazzjoni intramuskolari;
- Il-Kumitat ikkunsidra li perjodu ta' rtirar tal-laħam u l-ġewwieni ta' jum (1) b'limitazzjoni fil-volum ta' injezzjoni għal 20 ml huwa biżżejjed biex jiggarantixxi s-sikurezza tal-konsumatur meta Ketabel jingħata permezz tar-rotta intramuskolari lill-bhejjem tal-ifrat, il-ħnieżer, in-nagħaġ u l-mogħoż.

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Ketabel 100 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I). L-informazzjoni dwar il-prodott (sommariju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif) tibqa' skont il-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III.

Anness III

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljetti ta' tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali li ntlaħqu matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni