

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen en aanvragers van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Bulgarije	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Tsjechië	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Duitsland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Estland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Griekenland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Finland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Frankrijk	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Hongarije	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Ierland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
IJsland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Litouwen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Letland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Nederland	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Noorwegen	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Portugal	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Roemenië	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Zweden	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Slowakije	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal
Slovenië	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Lidstaat EU/EER	Aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamine	100 mg/ml	oplossing voor injectie	Runderen, varkens, schapen, geiten, paarden, honden, katten, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen	Intraveneus, intramusculair, intraperitoneaal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Ketabel 100 mg/ml oplossing voor injectie en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Ketabel 100 mg/ml oplossing voor injectie en verwante namen (hierna Ketabel genoemd) bevat 100 mg ketamine als werkzame stof per ml product. Ketamine behoort tot de groep van dissociatieve anesthetica. Ketabel is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met een sedativum voor immobilisatie, sedatie en algehele anesthesie bij runderen, varkens, schapen, geiten, honden, katten, paarden, cavia's, hamsters, konijnen, ratten en muizen.

De aanvrager, Bela-Pharm GmbH & Co. KG, heeft via de gedecentraliseerde procedure (FR/V/0338/001/DC) een aanvraag ingediend voor een handelsvergunning voor Ketabel krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, met als referentiemiddel Imalgene 1000, dat sinds 1992 in Frankrijk is goedgekeurd. De aanvraag voor een handelsvergunning werd ingediend namens Frankrijk als referentielidstaat (RMS) en namens Bulgarije, Duitsland, Estland, Finland, Griekenland, Hongarije, Ierland, IJsland, Letland, Litouwen, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden als betrokken lidstaten.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure was Duitsland van mening dat Ketabel een mogelijk ernstig risico voor de gezondheid van de mens kan vormen. Duitsland was met name van mening dat Ketabel in wezen verschilt van het referentiemiddel Imalgene 1000 aangezien het ongeveer 10% van de hulpstof propyleenglycol bevat en dit verschil voldoende kan zijn om de residu-depletie van de werkzame stof op de injectieplaats te wijzigen of te verstoren wanneer Ketabel via de intramusculaire route wordt toegediend aan runderen, varkens, schapen en geiten. Deze kwesties bleven onopgelost en ze werden verwezen krachtens artikel 33, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (veterinair) (CMD(v)). Omdat de door Duitsland aan de orde gestelde kwesties onopgelost bleven, kwamen de betrokken lidstaten niet tot overeenstemming over de handelsvergunning voor het product Ketabel en werd de zaak daarom krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG op 5 juli 2019 verwezen naar het CVMP.

Het Comité werd gevraagd om de door Duitsland aan de orde gestelde kwesties te beoordelen en om te beslissen of een handelsvergunning voor Ketabel kan worden verleend.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In deze verwijzingsprocedure werd het Comité gevraagd te beoordelen of een wachttijd van 1 dag voor (orgaan)vlees met een beperking van het injectievolume tot 20 ml voldoende is om de veiligheid van de consument te garanderen bij toediening van Ketabel via de intramusculaire route aan runderen, varkens, schapen en geiten.

Ketabel heeft een andere formulering dan het referentiemiddel Imalgene 1000, aangezien Ketabel 10% propyleenglycol bevat. Tijdens de beoordeling in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor Ketabel (FR/V/0338/001/DC) werd geconcludeerd dat de hulpstof propyleenglycol werd toegevoegd ter verbetering van de formulering van het referentiemiddel wat betreft antimicrobiële conservering zonder kwantitatief verschil ten opzichte van het referentiemiddel wat betreft het gebruikte conserveermiddel (chloorbutanol).

Het diergeneesmiddel Ketabel wordt intramusculair toegediend aan de doeldiersoorten runderen, varkens, schapen en geiten. Tijdens de beoordeling in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor Ketabel (FR/V/0338/001/DC) werd geconcludeerd dat de bio-equivalentie met het referentiemiddel (Imalgene 1000) is aangetoond op grond van een biowaiver overeenkomstig paragraaf 7.1.b) van de richtlijn van het CVMP inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken voor diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹: *'Voor producten die bestemd zijn voor intramusculair, subcutaan of systemisch werkende topische toediening zijn bio-equivalentieonderzoeken niet vereist wanneer het product dezelfde soort oplossing heeft, de werkzame stof in dezelfde concentratie bevat en vergelijkbare hulpstoffen in vergelijkbare hoeveelheden bevat als het referentiemiddel.'*

Aan het Comité werden geen productspecifieke gegevens ter beschikking gesteld ter ondersteuning van de wachttijd van (orgaan)vlees na intramusculaire toediening van Ketabel. In overeenstemming met de bovengenoemde bio-equivalentierichtlijn van het CVMP (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) werd echter informatie verstrekt over het gedrag van residuen op de toedieningsplaats.

Ketamine is een farmacologisch werkzame stof die is opgenomen in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie² waarvoor geen maximumwaarden voor residuen ('maximum residue limits' - MRL's) vereist zijn. Op basis van het residuonderzoek voor de vaststelling van MRL's (geen residuen gevonden op de injectieplaats 24 uur na intramusculaire toediening), het feit dat ketamine niet vaak voor de behandeling van individuele dieren wordt gebruikt, het feit dat het niet waarschijnlijk is dat de dieren naar het slachthuis gaan tijdens of onmiddellijk na de behandeling en het feit dat ketamine snel wordt geabsorbeerd en snel en in hoge mate wordt uitgescheiden, achtte het Comité het niet nodig een MRL voor ketamine vast te stellen (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

Voor de hulpstof propyleenglycol werd door het CVMP een aanvaardbare dagelijkse inname van 0-25 mg/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1,5 g/dag voor een volwassene van 60 kg) met de status 'geen maximumwaarden voor residuen (MRL) vereist' vastgesteld (EMA/MRL/130/96-FINAL).⁴

Volgens een worstcasescenario kan een injectieplaats van runderen die zijn behandeld met Ketabel tot 2 g propyleenglycol bevatten (maximale intramusculaire dosis voor runderen 4 mg ketamine per kg lichaamsgewicht; wat neerkomt op 2 000 mg ketamine voor een koe van 500 kg, d.w.z. 20 ml oplossing die 2 000 mg propyleenglycol bevat [propyleenglycol = 100 mg/ml]).

Voor varkens is de beoogde intramusculaire dosis tot 20 mg ketamine/kg lichaamsgewicht en dit zou leiden tot een absolute hoeveelheid van 4 000 mg propyleenglycol op de injectieplaats (uitgaande van een lichaamsgewicht van 200 kg).

De toegediende totale hoeveelheid propyleenglycol (2 g voor runderen en 4 g voor varkens) op de injectieplaats op het moment van toediening van het product overschrijdt de aanvaardbare dagelijkse inname van 1,5 g per persoon per dag. Op basis van deze berekeningen is door de aanvrager een wachttijd van 1 dag en een beperking van het injectievolume tot 20 ml voorgesteld als aanvullende voorzorgsmaatregelen. De wachttijd van 1 dag wordt als veilig beschouwd aangezien de 2 g propyleenglycol 24 uur na toediening naar verwachting niet nog op de injectieplaats aanwezig is omdat,

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

zoals hieronder wordt beschreven, bekend is dat propyleenglycol een zeer snelle absorptie heeft (rapport van het Internationaal programma voor chemische veiligheid⁵; Kakemi *et al.* 1972⁶).

Op grond van de volgende punten kan worden voorspeld dat de 10% propyleenglycol de absorptie van ketamine op de injectieplaats niet zal vertragen:

A. De zeer snelle en hoge absorptie van ketamine na intramusculaire injectie

Gegevens uit gepubliceerde literatuur werden verstrekt om te benadrukken dat de absorptie van ketamine na intramusculaire toediening in het algemeen snel is bij mensen en varkens, met ongeveer 100% biologische beschikbaarheid (WHO 2015⁷, Löscher *et al.*, 1990⁸, Grant *et al.*, 1981⁹).

Het rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van 2015 over ketamine geeft aan dat deze werkzame stof snel wordt geabsorbeerd bij toediening via de intramusculaire route; de T_{max} wordt bereikt tussen 5 en 15 minuten na intramusculair toediening bij mensen.

Het samenvattende verslag over MRL's voor ketamine (EMA/MRL/315/97-FINAL) geeft aan dat de absorptie van de injectieplaats snel is met een T_{max} van 10 minuten.

De aanvrager heeft een farmacokinetisch onderzoek aangehaald (Löscher *et al.* 1990) waarin intraveneuze en intramusculaire toediening van 15 mg ketamine per kg lichaamsgewicht aan zes gezonde varkens (en twee zeugen) onderling werden vergeleken en de plasmaconcentraties meer dan 8 uur werden gecontroleerd. Uit dit onderzoek blijkt dat de ketamineabsorptie en -eliminatie zeer snel zijn na intramusculaire toediening aan varkens (T_{max} = 7,2 minuten en eliminatiehalfwaardetijd = 2,2 uur). Er wordt bepaald dat intramusculair ketamine een biologische beschikbaarheid van 100% heeft. De gegevens bevestigen dat de ketaminelast na intramusculaire toediening volledig wordt geabsorbeerd van de injectieplaats.

B. De zeer snelle absorptie van propyleenglycol na intramusculaire injectie

In het rapport van het Internationaal programma voor chemische veiligheid wordt de absorptie van propyleenglycol bij toediening via de parenterale route aangeduid als onmiddellijk.

De eigenschappen van propyleenglycol zijn compatibel met een zeer snelle absorptie op de injectieplaats aangezien dit een oplosmiddel is met een laag molecuulgewicht (76,09 g/mol) en een zeer goede wateroplosbaarheid. Dit werd bevestigd door Kakemi *et al.* (1972) die aantoonde dat de absorptie van propyleenglycol op de injectieplaats bij ratten binnen enkele minuten plaatsvindt (absorptiesnelheid ongeveer 0,4/min) voor een geconcentreerde oplossing van 10%. Uit dit artikel bleek ook dat 10% propyleenglycol in een oplossing die isonicotinamide bevat slechts een lichte verandering van de absorptie van propyleenglycol en isonicotinamide teweegbrengt (opnamesnelheidsconstante van 0,4/min tegenover 0,5/min zonder propyleenglycol). Kakemi *et al.* (1972) toonden ook aan dat het mogelijk kan zijn de absorptiesnelheid van een geneesmiddel vanuit een injecteerbare oplossing te voorspellen op basis van de viscositeit van het oplosmiddel, op voorwaarde dat de oplosmiddelen een relatief klein molecuulgewicht en weinig lokale effecten hebben.

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.

C. Het feit dat de fysisch-chemische eigenschappen van de generieke en de referentiediergeneesmiddelen zeer vergelijkbaar zijn.

De relevante fysisch-chemische kenmerken van de kandidaat- en de referentieformulering zijn geanalyseerd.

Er zij op gewezen dat de viscositeit en de dichtheid van deze waterige producten vergelijkbaar zijn met die van water. Dit kan worden verklaard door het feit dat propyleenglycol slechts 10% van de formulering uitmaakt, en water 80%.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Bela-Pharm GmbH & Co. KG heeft via de gedecentraliseerde procedure krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG een aanvraag ingediend voor een handelsvergunning (d.w.z. generieke aanvraag) voor Ketabel 100 mg/ml oplossing voor injectie en verwante namen. Ketabel is een oplossing voor injectie die als werkzame stof 100 mg ketamine per ml bevat. Ketabel is anders dan het referentiemiddel Imalgene 1000, aangezien Ketabel 10% propyleenglycol (als oplosmiddel voor de conservering) bevat.

Aan het CVMP werden geen specifieke residugegevens voor Ketabel ter beschikking gesteld. Tijdens deze verwijzingsprocedure werd besproken of de wachttijd van 1 dag met een beperking van het injectievolume tot 20 ml passend is.

Beoordeling van de voordelen

De kwaliteit en werkzaamheid van Ketabel zijn niet beoordeeld in het kader van deze verwijzing, maar werden bestudeerd in de voorgaande gedecentraliseerde procedure. De voordelen van Ketabel worden geëxtrapoleerd van die van het referentiemiddel Imalgene 1000, aangezien de bio-equivalentie is aanvaard. De voorgestelde indicaties voor Ketabel zijn gebruik voor immobilisatie, sedatie, algehele anesthesie in combinatie met een sedativum.

Gezien de rechtsgrondslag van deze aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen (artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG - een aanvraag voor een generiek product) en de toereikende motivering voor een ontheffing van de verplichting om de bio-equivalentie met het referentiemiddel aan te tonen overeenkomstig paragraaf 7.1.b) van de richtlijn van het CVMP inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken voor diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) zijn geen preklinische of klinische gegevens overgelegd.

Risicobeoordeling

Ketamine is een farmacologisch werkzame stof die is opgenomen in tabel 1 van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie waarvoor geen maximumwaarden voor residuen (MRL) vereist zijn en geen aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) is vastgesteld.

Het Comité erkende dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de residuepletie van Ketabel. Rekening houdend met de zeer snelle en hoge absorptie van ketamine en propyleenglycol na intramusculaire injectie, alsmede de sterke overeenkomst tussen Ketabel en het referentiemiddel wat betreft de formulering en de fysisch-chemische eigenschappen, is er naar verwachting geen sprake van verschillende snelheden van absorptie van de injectieplaats.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Gezien de redenen voor verwijzing en de beschikbare gegevens, en om de veiligheid van de consument met betrekking tot voedsel en voedingsmiddelen afkomstig van dieren die met Ketabel zijn behandeld te waarborgen, is het Comité van mening dat de voorgestelde wachttijd van 1 dag voor (orgaan)vlees, met een beperking van het maximale injectievolume tot 20 ml, als veilig voor de consument kan worden aanvaard.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Over het geheel genomen concludeert het Comité dat de door Duitsland geuite bedenkingen het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen niet in de weg mogen staan, waarbij de wachttijd wordt vastgesteld op 1 dag met een beperking van het injectievolume tot 20 ml. Er is afdoende aangetoond dat de hulpstof propyleenglycol niet van invloed is op de veiligheid van dit diergeneesmiddel in vergelijking met het referentiemiddel.

Redenen voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van Ketabel

Overwegende hetgeen volgt:

- op basis van de beschikbare gegevens concludeerde het Comité dat het verschil in formulering tussen Ketabel en het referentiemiddel niet van invloed zal zijn op de absorptie van ketamine op de injectieplaats na intramusculaire toediening;
- het Comité was van oordeel dat een wachttijd van 1 dag voor (orgaan)vlees met een beperking van het injectievolume tot 20 ml voldoende is om de veiligheid van de consument te garanderen bij toediening van Ketabel via de intramusculaire route aan runderen, varkens, schapen en geiten.

Daarom heeft het CVMP het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van Ketabel 100 mg/ml oplossing voor injectie en verwante namen (zie bijlage I) aanbevolen. De productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter) blijft ongewijzigd ten opzichte van de eindversie die tot stand kwam tijdens de coördinatiegroepprocedure zoals vermeld in bijlage III.

Bijlage III

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies die tot stand kwamen tijdens de coördinatiegroepprocedure.