

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, wnioskodawców w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Bułgaria	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Republika Czeska	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Estonia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Grecja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Finlandia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Francja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Węgry	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Irlandia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Islandia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Litwa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Łotwa	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Holandia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Norwegia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Belatamin vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Rumunia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Szwecja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel vet. 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Państwo członkowskie UE/EOG	Wnioskodawca	Nazwa własna	Nazwa generyczna	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Słowenia	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo
Zjednoczone Królestwo	Bela-Pharm GmbH & Co. KG Lohner Strasse 19 49377 Vechta Germany	Ketabel 100 mg/ml solution for injection	ketamina	100 mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	Bydło, świnie, owce, kozy, konie, psy, koty, świnki morskie, chomiki, króliki, szczury i myszy	Dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Ketabel 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, i nazwy produktów związanych (zob. Aneks I)

1. Wprowadzenie

Produkt Ketabel 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, i produkty związane (nazywane dalej Ketabel) zawierają jako substancję czynną 100 mg ketaminy na ml produktu. Ketamina należy do grupy dysocjacyjnych środków znieczulających. Produkt Ketabel jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lekiem uspokajającym do unieruchomienia, sedacji i ogólnego znieczulenia u bydła, świń, owiec, kóz, psów, kotów, koni, kawii domowych, chomików, królików, szczurów i myszy.

Wnioskodawca, firma Bela-Pharm GmbH & Co. KG, złożył w ramach procedury zdecentralizowanej (FR/V/0338/001/DC) wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu Ketabel zgodnie z art. 13 ust 1. dyrektywy 2001/82/WE, odwołując się do produktu referencyjnego Imalgene 1000, dopuszczonego do obrotu we Francji od 1992 r. Wniosek o dopuszczenie do obrotu złożono we Francji (referencyjnym państwie członkowskim), a także w Austrii, Bułgarii, Republice Czeskiej, Niemczech, Estonii, Grecji, Finlandii, na Węgrzech, w Irlandii, w Islandii, na Litwie, na Łotwie, w Holandii, Norwegii, Portugalii, Rumunii, Szwecji, Słowenii, Słowacji i Zjednoczonym Królestwie (zainteresowanych państwach członkowskich).

W toku procedury zdecentralizowanej Niemcy uznały, że produkt Ketabel może stwarzać poważne zagrożenie dla zdrowia człowieka. W opinii Niemiec produkt Ketabel zasadniczo różni się od produktu referencyjnego Imalgene 1000, ponieważ zawiera około 10% substancji pomocniczej, glikolu propylenowego, a taka różnica może być wystarczająca, aby zmienić lub zaburzyć proces zanikania pozostałości substancji czynnej w miejscu podania domięśniowego produktu Ketabel u bydła, świń, owiec i kóz. Sprawa nie została rozstrzygnięta i zgodnie z art. 33 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE została skierowana do rozpatrzenia przez grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej produkty weterynaryjne (CMDv). Ponieważ kwestie podniesione przez Niemcy pozostały nierozwiązane, zainteresowane państwa członkowskie nie osiągnęły porozumienia w zakresie dopuszczenia do obrotu produktu Ketabel, w związku z czym w dniu 5 lipca 2019 r. sprawę skierowano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) na mocy art. 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE.

Komitet poproszono o ocenę kwestii podniesionych przez Niemcy i podjęcie końcowej decyzji co do zasadności wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ketabel.

2. Ocena przedłożonych danych

W ramach procedury arbitrażowej poproszono Komitet o określenie, czy wynoszący 1 dzień okres karencji dla tkanek jadalnych, przy ograniczeniu podawanej objętości do 20 ml, wystarcza do zapewnienia bezpieczeństwa, po podaniu produktu Ketabel drogą domięśniową bydłu, świnom, owcom i kozom.

Skład produktu Ketabel różni się od składu produktu referencyjnego Imalgene 1000, ponieważ produkt Ketabel zawiera 10% glikolu propylenowego. W toku oceny w związku z procedurą zdecentralizowaną dotyczącą produktu Ketabel (FR/V/0338/001/DC) stwierdzono, że substancja pomocnicza, glikol propylenowy, została dodana z zamiarem ulepszenia składu w zakresie ochrony przed drobnoustrojami, bez zmiany zawartości środka konserwującego (chlorobutanolu).

Produkt leczniczy weterynaryjny Ketabel podaje się drogą domięśniową gatunkom docelowym: bydłu, świniom, owcom i kozom. W trakcie oceny w związku z procedurą zdecentralizowaną dotyczącą produktu Ketabel (FR/V/0338/001/DC) stwierdzono, że biorównoważność względem produktu referencyjnego (Imalgene 1000) została wykazana bez wykonywania badań biorównoważności, zgodnie z rozdziałem 7.1.b) wytycznych CVMP dotyczących prowadzenia badań biorównoważności dla produktów leczniczych weterynaryjnych (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)¹: „W przypadku produktów przeznaczonych do podania domięśniowego, podskórnego albo miejscowego podania środków działających układowo badania biorównoważności nie są wymagane, jeśli produkt jest takim samym rodzajem roztworu, zawiera takie samo stężenie substancji czynnej i porównywalne substancje pomocnicze w ilościach zbliżonych do produktu referencyjnego”.

Komitetowi nie przedłożono danych dotyczących okresu karencji dla tkanek jadalnych po domięśniowym podaniu produktu Ketabel. Zgodnie ze wspomnianymi wytycznymi CVMP dotyczącymi badania biorównoważności (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) przedłożono natomiast informacje o zachowaniu się pozostałości w miejscu podania.

Ketamina to substancja farmakologicznie czynna ujęta w tabeli 1 załącznika do rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010², dla której nie jest wymagany maksymalny limit pozostałości. Na podstawie badania pozostałości przedstawionego w celu określenia maksymalnych limitów pozostałości (nie stwierdzono pozostałości w miejscu podania po 24 godzinach od podania domięśniowego), w związku z tym, że ketamina jest stosowana rzadko i w leczeniu pojedynczych zwierząt, ze względu na małe prawdopodobieństwo, skierowania do uboju zwierząt w trakcie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu były, oraz fakt, że ketamina jest szybko wchłaniana, szybko i intensywnie wydalana Komitet uznał, że w przypadku ketaminy nie jest konieczne ustalenie wartości maksymalnego limitu pozostałości (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)³.

Dla substancji pomocniczej, glikolu propylenowego, CVMP ustalił (EMA/MRL/130/96-FINAL)⁴ dopuszczalne dzienne spożycie wynoszące 0–25 mg/kg m.c. (co odpowiada 1,5 g/dobę dla osoby dorosłej o masie ciała 60 kg), i nadał status „maksymalny limit pozostałości niewymagany”.

Zgodnie z najgorszym możliwym scenariuszem w miejscu podania u bydła leczonego produktem Ketabel może znajdować się do 2 g glikolu propylenowego (maksymalna dawka domięśniowa u bydła to 4 mg ketaminy na kg m.c., czyli 2000 mg ketaminy w przypadku krowy o masie ciała 500 kg, tj. 20 ml roztworu zawierającego 2000 mg glikolu propylenowego [zawartość glikolu propylenowego wynosi 100 mg/ml]).

W przypadku świń zalecana dawka domięśniowa wynosi do 20 mg ketaminy na kg. m.c., w związku z czym bezwzględna ilość glikolu propylenowego w miejscu podania (przyjmując masę ciała 200 kg) wyniesie 4000 mg.

Całkowita ilość glikolu propylenowego w miejscu podania (2 g u bydła i 4 g u świń) przekracza w momencie podania produktu dopuszczalne dzienne spożycie wynoszące 1,5 g na osobę na dobę. Na podstawie tych wyliczeń, w ramach dodatkowych środków zabezpieczających, wnioskodawca zaproponował zastosowanie 1-dniowego okresu karencji i ograniczenie podawanej objętości do 20 ml. Okres karencji trwający 1 dzień uznaje się za bezpieczny, ponieważ nie należy oczekiwać, by 2 g glikolu propylenowego pozostały w miejscu podania po upływie 24 godzin od podania, jako że — jak omówiono

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

poniżej —glikol propylenowy wchłaniana się bardzo szybko (raport Międzynarodowego Programu Bezpieczeństwa Chemicznego⁵; Kakemi i wsp. 1972⁶).

Można spodziewać się, że 10% glikolu propylenowego nie spowolni wchłaniania ketaminy w miejscu podania ze względu na:

A. Duża szybkość i stopień wchłaniania ketaminy po podaniu domięśniowym

Dane z dostępnych pozycji literaturowych podkreślają, że wchłanianie ketaminy po podaniu domięśniowym jest zasadniczo szybkie u ludzi i świń, a biodostępność sięga ok. 100% (WHO 2015⁷, Löscher i wsp., 1990⁸, Grant i wsp., 1981⁹).

Raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 r. na temat ketaminy wskazuje, że substancja czynna jest szybko wchłaniana po podaniu domięśniowym. T_{max} po podaniu domięśniowym u ludzi wynosi 5–15 minut.

Sprawozdanie podsumowujące dotyczące MRL dla ketaminy (EMA/MRL/315/97-FINAL) wskazuje, że wchłanianie z miejsca podania jest szybkie, a wartość T_{max} wynosi 10 minut.

Wnioskodawca przytoczył badanie farmakokinetyki (Löscher i wsp. 1990) porównujące dożylną i domięśniową drogę podania ketaminy w dawce 15 mg na kg m.c. u 6 zdrowych świń (i dwu loch), obejmujące monitorowanie stężeń w osoczu przez 8 godzin. W badaniu tym wykazano, że u świń wchłanianie i eliminacja ketaminy po podaniu domięśniowym zachodzą bardzo szybko (T_{max} = 7,2 minuty oraz okres półtrwania w fazie eliminacji = 2,2 godziny). Stwierdzono, że po podaniu domięśniowym ketaminy jej biodostępność wynosi 100%. Dane potwierdzają, że dawka ketaminy po podaniu domięśniowym jest całkowicie wchłaniana z miejsca podania.

B. Bardzo szybkie wchłanianie glikolu propylenowego po podaniu domięśniowym

W raporcie IPCS wchłanianie glikolu propylenowego podawanego drogą pozajelitową określono jako natychmiastowe.

Właściwości glikolu propylenowego odpowiadają jego bardzo szybkiemu wchłanianiu z miejsca podania, ponieważ jest to rozpuszczalnik o niskiej masie cząsteczkowej (76,09 g/mol), bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie. Obserwacje te potwierdzili Kakemi i wsp. (1972), którzy wykazali, że wchłanianie glikolu propylenowego z miejsca podania w przypadku szczura zachodzi w ciągu kilku minut (szybkość wchłaniania ok. 0,4/min) dla roztworu o stężeniu 10%. W pracy tej przedstawiono też, że dodatek 10% glikolu propylenowego do roztworu zawierającego izonikotynamid zmienia wchłanianie glikolu propylenowego i izonikotynamidu jedynie w nieznacznym stopniu (stała szybkości wchłaniania mieszaniny substancji 0,4/ min. w porównaniu z 0,5/min w przypadku samego izonikotynamidu). Kakemi i wsp. (1972) wykazali też, że szybkość wchłaniania leku z roztworu do wstrzykiwań można przewidzieć na podstawie lepkości rozpuszczalnika — pod warunkiem, że rozpuszczalniki mają porównywalnie małe masy i wykazują nieznaczące działania miejscowe.

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. Znaczne podobieństwo właściwości fizyko-chemicznych generycznego produktu leczniczego i referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Przeanalizowano istotne właściwości fizyko-chemiczne produktu odtwórczego i produktu referencyjnego.

Należy mieć na względzie, że lepkość i gęstość tych produktów będących roztworami wodnymi są zbliżone do parametrów wody. Może to wyjaśniać fakt, że zawartość glikolu propylenowego wynosi zaledwie 10%, podczas gdy woda stanowi 80% składu.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Firma Bela-Pharm GmbH & Co. KG złożyła wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu Ketabel 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i produktów powiązanych w ramach procedury zdecentralizowanej, zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE (tj. wniosek dla produktu odtwórczego). Produkt Ketabel to roztwór do wstrzykiwań, zawierający jako substancję czynną 100 mg ketaminy na ml. Produkt Ketabel różni się od produktu referencyjnego Imalgene 1000, ponieważ zawiera 10% glikolu propylenowego (jako rozpuszczalnika substancji konserwującej).

CVMP nie udostępniło danych dotyczących pozostałości dla produktu Ketabel. W ramach procedury arbitrażowej dyskutowano, czy właściwe będzie zastosowanie okresu karencji długości 1 dnia i ograniczenie podawanej objętości do 20 ml.

Ocena korzyści

W ramach procedury arbitrażowej nie oceniano jakości i skuteczności produktu Ketabel, ale uwzględniono te parametry w toku uprzedniej procedury zdecentralizowanej. Korzyści ze stosowania produktu Ketabel określono przez ekstrapolację korzyści dla produktu referencyjnego Imalgene 1000, z zastrzeżeniem zaakceptowania biorównoważności. Proponowane wskazania dla produktu Ketabel to unieruchomienie, sedacja i znieczulenie ogólne w skojarzeniu z lekiem uspokajającym.

Uwzględniając podstawę prawną wniosku o dopuszczenie do obrotu (art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE — wniosek dotyczący produktu odtwórczego) i zadowalające uzasadnienie odstąpienia od wymogu wykazania biorównoważności względem produktu referencyjnego zgodnie z sekcją 7.1.b) wytycznych CVMP w zakresie prowadzenia badań biorównoważności dla weterynaryjnych produktów leczniczych (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) nie przedstawiano danych przedklinicznych lub klinicznych.

Ocena ryzyka

Ketamina to substancja farmakologicznie czynna ujęta w tabeli 1 załącznika do rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010, dla której maksymalny limit pozostałości nie jest wymagany, a dopuszczalne dzienne spożycie nie zostało określone.

Komitet miał na względzie fakt, że nie są dostępne dane na temat zanikania pozostałości produktu Ketabel. Uwzględniając jednak dużą szybkość i stopień wchłaniania ketaminy i glikolu propylenowego po podaniu domięśniowym, a także duże podobieństwo składów i właściwości fizyko-chemicznych produktu Ketabel do produktu referencyjnego należy oczekiwać, że szybkości wchłaniania tych produktów z miejsca podania nie będą się różnić.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Zapoznawszy się z podstawami procedury arbitrażowej i dostępnymi danymi, mając na względzie zapewnienie bezpieczeństwa konsumentów żywności i produktów spożywczych pochodzących od leczonych zwierząt, Komitet wyraził opinię, że proponowany okres karencji dla tkanek jadalnych długości

1 dnia, przy ograniczeniu maksymalnej podawanej objętości do 20 ml, można uznać za bezpieczny dla konsumenta.

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Uwzględniając wszystkie czynniki Komitet ustalił, że zastrzeżenia ze strony Niemiec nie powinny uniemożliwić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o ile okres karencji zostanie ustalony na 1 dzień, a podawana objętość ograniczona do 20 ml. Przedłożono zadowalające uzasadnienie, że substancja pomocnicza, glikol propylenowy, nie wpływa na bezpieczeństwo stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego w porównaniu z produktem referencyjnym.

Podstawy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ketabel

Mając na uwadze, iż:

- Na podstawie dostępnych danych Komitet stwierdził, że różnica składu produktu Ketabel i produktu referencyjnego nie będzie wpływała na wchłanianie ketaminy z miejsca podania domięśniowego.
- Komitet uznał, że 1-dniowy okres karencji dla tkanek jadalnych, przy ograniczeniu podawanej objętości do 20 ml, wystarcza do zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów żywności pochodzącej od bydła, świń, owiec i kóz, którym podawano produkt Ketabel drogą domięśniową

W związku z powyższym CVMP zalecił dopuszczenie do obrotu produktu Ketabel 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, i produktów związanych (patrz aneks I). Druki informacyjne (charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna) pozostają zgodne z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, o której mowa w aneksie III.

Aneks III

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki informacyjnej.