

## **Bilaga I**

**Förteckning över namn, läkemedelsform, de veterinärmedicinska läkemedlens styrkor, djurslag, administreringsvägar, sökande/innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                   | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Österrike                     | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Belatamin 100 mg/ml<br>solution for injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Bulgarien                     | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Tjeckien                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Tyskland                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection   | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Estland                       | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Grekland                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Finland                       | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100<br>mg/ml solution for<br>injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Frankrike                     | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Ungern                        | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Irland                        | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Island                        | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100<br>mg/ml solution for<br>injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Litauen                       | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                           | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Lettland                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection           | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Nederländerna                 | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection           | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Norge                         | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Belatamin vet. 100<br>mg/ml solution for<br>injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Portugal                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection           | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Rumänien                      | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Sverige                       | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel vet. 100<br>mg/ml solution for<br>injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Slovakien                     | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |
| Slovenien                     | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection         | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | Injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

| <b>Medlemsstat<br/>EU/EES</b> | <b>Sökande/innehavare av<br/>godkännande för<br/>försäljning</b>            | <b>Namn</b>                                 | <b>INN</b> | <b>Styrka</b> | <b>Läkemedels-<br/>form</b>  | <b>Djurart</b>                                                                                                            | <b>Administrering<br/>sväg</b>                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Storbritannien                | Bela-Pharm GmbH & Co.<br>KG<br>Lohner Strasse 19<br>49377 Vechta<br>Germany | Ketabel 100 mg/ml<br>solution for injection | Ketamin    | 100<br>mg/ml  | injektionsvätska,<br>lösning | Nötkreatur,<br>grisar, får,<br>getter, hästar,<br>hundar, katter,<br>marsvin,<br>hamstrar,<br>kaniner, råttor<br>och möss | Intravenös,<br>intramuskulär,<br>intraperitoneal |

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av godkännande för försäljning**

# **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Ketabel 100 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn (se bilaga I)**

## **1. Inledning**

Ketabel 100 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn (nedan kallad Ketabel) innehåller 100 mg ketamin som aktiv substans per ml produkt. Ketamin tillhör gruppen dissociativa anestetika. Ketabel är indicerat i kombination med ett sederande medel för immobilisering, sedering och narkos för nötkreatur, svin, får, getter, hundar, katter, hästar, marsvin, hamstrar, kaniner, råttor och möss.

Sökanden Bela-Pharm GmbH & Co. KG lämnade in en ansökan om godkännande för försäljning, via det decentraliserade förfarandet (FR/V/0338/001/DC), för Ketabel enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG, med hänvisning till referensläkemedlet Imalgene 1000 som varit godkänt i Frankrike sedan 1992. Ansökan om godkännande för försäljning lämnades in till Frankrike som referensmedlemsstat och Bulgarien, Estland, Finland, Grekland, Irland, Island, Lettland, Litauen, Nederländerna, Norge, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike som berörda medlemsstater.

Under det decentraliserade förfarandet fann Tyskland att Ketabel kan innebära en potentiellt allvarlig risk för människors hälsa. I synnerhet fann Tyskland att Ketabel väsentligen skiljer sig från referensläkemedlet Imalgene 1000 då det innehåller cirka 10 procent av hjälpämnet propylenglykol och denna skillnad kan vara tillräcklig för att ändra eller störa reduktionen av restmängder av den aktiva substansen vid injektionsstället när Ketabel administreras intramuskulärt till nötkreatur, svin, får och getter. Dessa frågor förblev olösta och hänsköts i enlighet med artikel 33.1 i direktiv 2001/82/EG till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden (veterinärmedicinska läkemedel) (CMD(v)). Eftersom de frågor som tagits upp av Tyskland förblev olösta lyckades inte de berörda medlemsstaterna nå en överenskommelse beträffande godkännandet för försäljning av produkten Ketabel, varför ärendet hänsköts till CVMP den 5 juli 2019 i enlighet med artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG.

Kommittén ombads överväga de frågor som tagits upp av Tyskland och besluta huruvida ett godkännande för försäljning av Ketabel bör beviljas.

## **2. Bedömning av inlämnade data**

I detta hänskjutningsförfarande ombads kommittén att överväga huruvida en karenstid för kött och slaktbiprodukter på 1 dag med en begränsning av injektionsvolymen till 20 ml tillräckligt garanterar konsumentssäkerheten när Ketabel administreras intramuskulärt till nötkreatur, svin, får och getter.

Sammansättningen av Ketabel skiljer sig från referensläkemedlet, Imalgene 1000, då det innehåller 10 procent propylenglykol. Under bedömningen inom ramen för det decentraliserade förfarandet för Ketabel (FR/V/0338/001/DC) drogs slutsatsen att hjälpämnet propylenglykol tillsattes för att förbättra referensläkemedlets sammansättning i form av antimikrobiell konservering utan att det kvalitativt skiljer sig från referensläkemedlet vad gäller det använda konserveringsmedlet (klorobutanol).

Det veterinärmedicinska läkemedlet Ketabel administreras intramuskulärt till målarterna nötkreatur, svin, får och getter. Under bedömningen inom ramen för det decentraliserade förfarandet för Ketabel (FR/V/0338/001/DC) drogs slutsatsen att bioekvivalens med referensläkemedlet (Imalgene 1000) uppvisades utifrån en biowaiver i enlighet med avsnitt 7.1.b i CVMP:s riktlinje "Guideline on the conduct

of bioequivalence studies for veterinary medicinal products" (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3)<sup>1</sup>: "För produkter avsedda för intramuskulär, subkutan eller systemiskt verkande topikal administrering krävs inga bioekvivalensstudier i de fall där produkten är samma typ av lösning, innehåller samma koncentration av den aktiva substansen och jämförbara hjälpämnen i liknande mängder som referensläkemedlet."

Inga produktspecifika data till stöd för karenstiden för kött och slaktbiprodukter efter intramuskulär administrering av Ketabel tillgängliggjordes för kommittén. Liksom för den tidigare nämnda bioekvivalensriktlinjen från CVMP (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3) lämnades dock information om hur restmängder uppträder på administreringsstället.

Ketamin är en farmakologiskt aktiv substans som inkluderats i tabell 1 i bilagan till kommissionens förordning (EU) nr 37/2010<sup>2</sup> utan krav på högsta tillåtna restmängder. Baserat på den tillhandahållna restmängdsstudien för upprättandet av högsta tillåtna restmängder (ingen restmängd sågs på injektionsstället 24 timmar efter intramuskulär administrering), att ketamin ibland används för behandling av enskilda djur, att det är osannolikt att djuren skickas till slakt under eller direkt efter behandlingen, samt att ketamin snabbt absorberas och genomgår snabb och omfattande utsöndring, fann kommittén att det inte var nödvändigt att fastställa en högsta tillåtna restmängd för ketamin (EPMAR, EMEA/MRL/315/97-FINAL)<sup>3</sup>.

För hjälpämnet propylenglykol fastställde CVMP ett acceptabelt dagligt intag av 0–25 mg/kg kroppsvikt (motsvarande 1,5 g/dag för en vuxen på 60 kg), med en "inget krav på högsta tillåtna restmängd"-status (EMA/MRL/130/96-FINAL)<sup>4</sup>.

Enligt ett värsta fall-scenario kan ett injektionsställe hos nötkreatur som behandlats med Ketabel innehålla upp till 2 g propylenglykol (en högsta intramuskulär dos för nötkreatur på 4 mg ketamin per kg kroppsvikt skulle ge 2 000 mg ketamin för en ko på 500 kg, dvs. 20 ml lösning som innehåller 2 000 mg propylenglykol [propylenglykol = 100 mg/ml]).

För svin är den avsedda intramuskulära dosen upp till 20 mg ketamin/kg kroppsvikt, vilket skulle leda till en absolut mängd på 4 000 mg propylenglykol på injektionsstället (med antagande av en kroppsvikt på 200 kg).

Den totala mängden administrerat propylenglykol (2 g för nötkreatur och 4 g för svin) på injektionsstället vid tiden för läkemedlets administrering överstiger det acceptabla dagliga intaget av 1,5 g per person per dag. Baserat på dessa beräkningar har sökanden föreslagit en karenstid på 1 dag och en begränsning av injektionsvolymen till 20 ml som ytterligare försiktighetsåtgärd. Karenstiden på 1 dag anses vara säker eftersom det inte förväntas att mängden på 2 g propylenglykol kvarstår på injektionsstället 24 timmar efter administreringen eftersom, såsom diskuteras nedan, absorptionen av propylenglykol är känd för att vara mycket snabb (rapport från "International Program on Chemical Safety"<sup>5</sup>; Kakemi *et al.* 1972<sup>6</sup>).

Det kan förutses att de 10 procenten propylenglykol inte kommer att sakta ned absorptionen av ketamin på injektionsstället med tanke på följande:

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-3_en.pdf)

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/reg\\_2010\\_37/reg\\_2010\\_37\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_en.pdf)

<sup>3</sup> Ketamine MRL summary report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketamine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)

<sup>4</sup> Propylene glycol MRL summary report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/propylene-glycol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/propylene-glycol-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf)

<sup>5</sup> Report of the International Program on Chemical Safety. Propylene glycol.

<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim443.htm>

<sup>6</sup> 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.

A. Den mycket snabba och höga absorptionen av ketamin efter en intramuskulär injektion.

Data från den publicerade litteraturen tillhandahålls för att understryka att absorptionen av ketamin efter intramuskulär administrering i allmänhet är snabb hos människor och svin, med en cirka 100-procentig biotillgänglighet (WHO 2015<sup>7</sup>, Löscher *et al.*, 1990<sup>8</sup>, Grant *et al.*, 1981<sup>9</sup>).

Världshälsoorganisationens (WHO) rapport om ketamin från 2015 visar att denna aktiva substans snabbt absorberas efter intramuskulär administrering; Tmax uppnås 5–15 minuter efter intramuskulär administrering hos människa.

Den sammanfattande rapporten om högsta tillåtna restmängd av ketamin (EMA/MRL/315/97-FINAL) visar att absorptionen från injektionsstället är snabb, med ett Tmax på 10 minuter.

Sökanden har åberopat en farmakokinetisk studie (Löscher *et al.* 1990) som jämförde intravenös och intramuskulär administrering av 15 mg ketamin per kg kroppsvikt till sex friska svin (och två suggor) och plasmakoncentrationerna övervakades under 8 timmar. Denna studie visar att absorptionen och elimineringen av ketamin är mycket snabb efter intramuskulär administrering till svin (Tmax = 7,2 minuter och halveringstid för eliminering = 2,2 timmar). En 100-procentig biotillgänglighet av intramuskulärt ketamin bestäms. Data bekräftar att mängden ketamin fullständigt absorberas från injektionsstället efter intramuskulär administrering.

B. Den mycket snabba absorptionen av propylenglykol efter en intramuskulär injektion

I rapporten från "International Program on Chemical Safety" beskrivs absorptionen av parenteralt administrerat propylenglykol som omedelbar.

Propylenglykols egenskaper är förenliga med en mycket snabb absorption på injektionsstället eftersom detta är ett lösningsmedel av låg molekylvikt (76,09 g/mol) med hög löslighet i vatten. Detta bekräftades av Kakemi *et al.* (1972) som visade att propylenglykols absorption på injektionsstället hos råttor sker inom några minuter (absorptionshastighet på cirka 0,4/min) för en 10-procentig koncentrerad lösning. Detta underlag visade också att 10 procent propylenglykol i en lösning som innehåller isonikotinamid endast marginellt modifierar absorptionen av propylenglykol och isonikotinamid (absorptionshastighetskonstant på 0,4/min jämfört med 0,5/min utan propylenglykol). Kakemi *et al.* (1972) visade också att absorptionshastigheten av ett medel från en injicerbar lösning skulle kunna förutses genom vätskans viskositet, förutsatt att vätskorna är av jämförbart låg vikt och har liten lokal effekt.

C. Faktumet att de fysiokemiska egenskaperna hos det generiska läkemedlet och de veterinärmedicinska referensläkemedlen är mycket lika.

Kandidat- och referenssammansättningens relevanta fysiokemiska kännetecken har analyserats.

Det bör noteras att viskositeten och densiteten för dessa vattenbaserade produkter liknar dem för vatten. Detta beror på att sammansättningen bara består av 10 procent propylenglykol medan vatten utgör 80 procent av sammansättningen.

### 3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

#### Inledning

---

<sup>7</sup> 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)

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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.

Bela-Pharm GmbH & Co. KG lämnade in en ansökan om godkännande för försäljning via det decentraliserade förfarandet enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG (dvs. en generisk ansökan) för Ketabel 100 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn. Ketabel är en injektionsvätska, lösning som innehåller 100 mg ketamin per ml som aktiv substans. Ketabel skiljer sig från referensläkemedlet Imalgene 1000, då det innehåller 10 procent propylenglykol (som lösningsmedel för konserveringsmedlet).

Inga specifika uppgifter om restmängder för Ketabel tillgängliggjordes för CVMP. Lämpligheten av att använda en karenstid på 1 dag med en begränsning av injektionsvolymen till 20 ml diskuterades under detta hänskjutningsförfarande.

### **Nyttobedömning**

Kvaliteten och effekten för Ketabel har inte utvärderats som del av detta hänskjutningsförfarande, men övervägdes under det föregående decentraliserade förfarandet. Nyttan med Ketabel extrapoleras från den för referensläkemedlet Imalgene 1000, eftersom bioekvivalens har accepterats. De föreslagna indikationerna för Ketabel är immobilisering, sedering och narkos i kombination med ett sederande medel.

Med tanke på den rättsliga grunden för denna ansökan om godkännande för försäljning (artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG – en ansökan för ett generiskt läkemedel) och den tillfredsställande motiveringen för att göra undantag från kravet att påvisa bioekvivalens med referensläkemedlet i enlighet med avsnitt 7.1.b) i CVMP:s riktlinje "Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products" (EMA/CVMP/016/2000-Rev.3), har inga prekliniska eller kliniska data lämnats in.

### **Riskbedömning**

Ketamin är en farmakologiskt aktiv substans som inkluderats i tabell 1 i bilagan till kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 utan krav på högsta tillåtna restmängder och utan fastställt acceptabelt dagligt intag (ADI).

Kommittén konstaterade att det saknas uppgift om reduktion av restmängder av Ketabel. Efter att ha beaktat den mycket snabba och höga absorptionen av ketamin och propylenglykol efter intramuskulär injektion liksom Ketabels och referensläkemedlets närliggande sammansättning och fysiokemiska egenskaper, förväntas dock inga avvikande absorptionshastigheter från injektionsstället.

### **Åtgärder för riskhantering eller riskreducering**

Efter att ha granskat skälen till hänskjutningen och de tillgängliga uppgifterna, och för att garantera säkerheten för konsumenter av livsmedel och livsmedelsprodukter som erhållits från djur som ska behandlas med Ketabel, anser kommittén att den föreslagna karenstiden för kött och slaktbiprodukter på 1 dag, med en begränsning av den maximala injektionsvolymen till 20 ml, kan accepteras som säker för konsumenten.

### **Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet**

Totalt sett anser kommittén att de farhågor som uttryckts av Tyskland inte bör förhindra beviljande av godkännande för försäljning, där karenstiden fastställs till 1 dag med en begränsning av injektionsvolymen till 20 ml. En tillfredsställande motivering har lämnats för att hjälpämnet propylenglykol inte skulle påverka detta veterinärmedicinska läkemedels säkerhet jämfört med referensläkemedlet.

## **Skäl till beviljandet av godkännandena för försäljning av Ketabel**

Skälen är följande:

- Baserat på de tillgängliga uppgifterna fann kommittén att den avvikande sammansättningen mellan Ketabel och referensläkemedlet inte kommer att påverka absorptionen av ketamin på injektionsstället efter intramuskulär administrering.
- Kommittén fann att en karenstid för kött och slaktbiprodukter på 1 dag med en begränsning av injektionsvolymen till 20 ml tillräckligt garanterar konsumentssäkerheten när Ketabel administreras intramuskulärt till nötkreatur, svin, får och getter.

CVMP har därför rekommenderat att ansökan om godkännande för försäljning beviljas för Ketabel 100 mg/ml injektionsvätska, lösning och associerade namn (se bilaga I). Produktinformationen (produktresumé, märkning och bipacksedel) kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, såsom anges i bilaga III.

## **Bilaga III**

Den giltiga sammanfattningen av produkttegenskaper, märkningen och bipacksedeln är de slutliga versioner som fastslagits vid behandlingen i samordningsgruppen.