

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir sviptingu markaðsleyfis

Heildarsamantekt á vísindalegu mati á Kexxtone 32,4 g samfelldum losunarbúnaði í vömb fyrir nautgripi

1. Inngangur

Kexxtone 32,4 g samfelld losun í vömb fyrir nautgripi (hér eftir nefnt „Kexxtone“) er dýralyf (e. Veterinary Medicinal Product - VMP) sem inniheldur virka efnið mónensín. Það var heimilað árið 2013 með miðlægu ferlinu og er ætlað til að draga úr tíðni ketósu hjá mjólkurkúm/kvígum sem búist er við að fái ketósu.

Kexxtone er samsetning með stýrðri losun mónensínnatríums í töfluformi sem er umlukid pólýprópýleni. Tólf töflur er staflað í plasttunnu tækisins sem er búið plastvængjum til stuðnings. Þessi tegund innleiðingar fyrir nautgripi er oft kölluð bólus og þessi hugtök eru einnig notuð í þessu skjali. Plasttunnan er með opi þar sem töflurnar eru útsettar fyrir raka í vömbinni. Þegar töflurnar eru komnar í vömbina taka töflurnar vatn í gegnum opið og mynda mjúkt hlaup sem síðan er þrýst út í gegnum opið með virkni gorms sem tryggir að töflunum sé þrýst að opinu til að ná áframhaldandi losun allan „losunartímabilið“. Búnaðinum er ætlað að haldast í vömbinni í a.m.k. þann tíma sem er u.þ.b. 95 daga losunartímabilið; ef vængirnir losna frá tunnunni í vömbinni er búnaðinum samt sem áður kastað upp.

Í kjölfar galla á gæðum Kexxtone sem leiddi til uppkasta í tækinu á meðan það innihélt enn monensín töflur, og fjölgunar tengdra aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um hjá dýralyfjum sem ekki eru markhópar (hundar), var hafin gæðagallameðferð. Innan þessarar meðferðar komu fram eftirfarandi áhyggjur:

- Misbrestur á áætlaðri losun taflnanna úr tækinu til dýranna sem voru meðhöndluð, vekur efasemdir um hvort meðhöndluðu dýrin fái réttan skammt; óákjósanlegur skammtur gæti aftur á móti vakið spurningar um virkni dýralyfsins. Tilkynningar um skort á verkun hafa borist samkvæmt lyfjagát.
- Uppsala tækja sem enn innihalda monensín töflur getur leitt til þess að aðrar dýrategundir komist í snertingu við dýralyfið. Greint hefur verið frá dauðsföllum 31 hunda árið 2023 sem tengjast útsetningu hundanna fyrir uppköstuðum búnaði Kexxtone.

Markaðsleyfishafi Kexxtone hélt því fram að gæðavandamálin væru takmörkuð við tiltekna framleiðslulotur sem framleiddar voru á „áherslutímabilinu“ (júlí-nóvember 2021) og gaf til kynna að hann hafi haldið til baka 57 framleiðslulotum frá því tímabili. Þrátt fyrir að allar loturnar hafi tæknilega uppfyllt kröfurnar sem settar eru fram í markaðsleyfinu, er óljóst hversu margar lotur sem framleiddar voru á þeim tíma hafa verið gerðar aðgengilegar, sem og rökin á bak við ákvörðun markaðsleyfishafa um að takmarka aðgang eingöngu að þeim lotum sem settar eru fram í markaðsleyfinu.

Ennfremur gerði markaðsleyfishafi nokkrar breytingar á framleiðslubreytum fullunninnar vöru innan þeirra marka sem samþykkt voru í ferliprófuninni, innleidd í mars 2022 og nóvember 2023, til að bregðast við gæðagöllum sem komu fram (bilanir í áætlaðri losun á monensín töflunum úr tækinu). Þar af leiðandi lagði markaðsleyfishafi ekki fram neinar breytingarumsóknir til að breyta framleiðslu- og eftirlitsaðferðum eða núverandi forskriftum fyrir þessar breytingar.

Aðrar framleiðslulotur en þær sem framleiddar eru innan áherslutímabilsins hafa verið hluti af tilkynntum aukaverkunum sem tengjast gæðagöllum. Þar að auki jókst fjöldi aukaverkana sem tilkynnt var um (tengd „uppköst“, „hreyfing vefjalyfs“, „skortur á verkun“ eða „vörugalla“) á árinu 2023 og þessi þróun hélt áfram á fyrstu mánuðum ársins 2024.

Á grundvelli þess sem að framan greinir taldi framkvæmdastjórn Evrópusambandsins (EB) að það virtist ekki raunhæft að álykta að breytingarnar í framleiðsluferlinu, sem innleiddar voru í mars 2022 og nóvember 2023, hafi tekist að leysa með fullnægjandi hætti þau gæðavandamál sem komu fram.

Hinn 14. mars 2024 lagði EB því beiðni fyrir dýrallyfjanefndina (e. Committee for Veterinary Medicinal Products - CVMP) um að hefja málsmeðferð skv. 4. mgr. 130. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 varðandi miðlægt leyfða dýrallyfið Kexxtone 32,4 g af vambarinnleggi með samfellda losun.

Farið var fram á það við dýrallyfjanefndina að hún skilaði vísindalegu álitni á því hvort:

- sambandið milli ávinnings og áhættu fyrir Kexxtone heldur áfram að vera jákvætt samkvæmt gildandi skilmálum markaðsleyfisins, þar með talið þætti framleiðslu og eftirlits sem er að finna í skjölunum;
- framleiðslulotur af Kexxtone, sem hafa verið settar á markað, skapa áhættu fyrir heilbrigði dýra eða umhverfið og þar með hvort fyrirskipa eigi markaðsleyfishafa að innkalla þessar lotur;
- markaðsleyfishafi skal beita sértækum ráðstöfunum/aðgerðum til að tryggja jákvætt samband ávinnings og áhættu fyrir Kexxtone. Jafnframt ætti að tilgreina slíkar ráðstafanir/aðgerðir.

Þann 29. mars 2024 tilkynnti markaðsleyfishafi Lyfjastofnun Evrópu, í kjölfar málsmeðferðarinnar þar sem þetta mál var upphaflega metið innan rammans um gæðagalla, og meðan beðið var niðurstöðu úr 4. mgr. 130. gr., hefði hann gert hlé á markaðssetningu Kexxtone í ESB.

Samkvæmt 4. mgr. 130. gr. var markaðsleyfishafi beðinn um að leggja fram munnlegar útskýringar til dýrallyfjanefndarinnar (CVMP) þann 16. apríl 2024. Dýrallyfjanefndin (CVMP) skoðaði öll tiltæk gögn sem markaðsleyfishafi hefur veitt skriflega og í munnlegri skýringu. Samantekt á þeim upplýsingum sem skipta mestu máli er að finna hér að neðan.

2. Vísindalegt mat

Gæðagallar fyrir Kexxtone hafa leitt til þess að tækið er endurgælt á meðan það inniheldur enn monensín töflur. Aftur á móti vekja slíkir atburðir áhyggjur af verkun nautgripa í marktegundinni og útsetningu annarra dýrategunda fyrir VMP (tilkynnt hefur verið um aukaverkanir hjá hundum sem ekki eru marktegundir).

1. Gæðapættir

Markaðsleyfishafi hóf rannsókn með áherslu á gæðum framleiðslulota sem framleidd voru á tímabilinu júlí til nóvember 2021 og staðfesti að hún hefði bent á hugsanlega frumorsök sem breytingar á framleiðslunni.

Markaðsleyfishafi gerði nokkrar breytingar á framleiðslubreytum til að bregðast við þeim gæðagöllum sem greindust. Einkum var gerð breyting á venjubundinni framleiðslu á fullunninni vöru í mars 2022 og frekari breytingar voru innleiddar í nóvember 2023, sem lýst er hér að neðan.

Þrátt fyrir að þessar breytingar hafi verið gerðar hafa framleiðslulotur, sem framleiddar voru eftir mars 2022, einnig tekið þátt í tilkynntum aukaverkunum. Því hafa þær breytingar sem hafa verið innleiddar hingað til ekki verið árangursríkar og markaðsleyfishafi hefur lagt til nokkrar viðbótaraðgerðir til úrbóta og fyrirbyggjandi aðgerðir, sem mun krefjast breytinga á markaðsleyfinu, í tengslum við þessa málsmeðferð en þær hafa ekki enn verið framkvæmdar. Þetta eru:

- Skráðu sérstakar breytingar á kornunarferlinu.
- Settu sérstakar viðbótareftirlit í vinnslu á virka efninu og kynni fyrir töflusetningu.
- Fara aftur í fyrra framleiðsluferli virka efnisins með því að snúa aftur til baka tveimur breytingum sem gerðar voru á framleiðsluferli virka efnisins. Markaðsleyfishafi hefur bent á að ein þessara breytinga sé frumorsök ófullkomnu útgreiðslu töflunnar *in-vivo*.

- Bættu mótanúmerinu við efst á tunnunni til að bæta rekjanleikann og gera lotuauðkenningu á uppblásnu tunnu án vængja.
- Bættu hönnun á myglu og vængjum til að draga úr tilfellum af uppköstum.
- Þróa skal aðferð sem mismunar fullunninni vöru til að greina á milli framleiðslulota af viðunandi og óviðunandi gæðum.

Umræður

Í tengslum við þessa aðferð gaf markaðsleyfishafi til kynna að hann teldi eina af breytingunum sem voru innleiddar í framleiðsluferli virka efnisins í maí 2021 sem frumorsök ófullkominnar töfluútgreiðsluvöru (tilgreint gæðavandamál). Samkvæmt markaðsleyfishafa leiddi þessi breyting til breytinga á Kexxtone örmyndun og kynunarferlum.

Í mars 2022 voru gerðar breytingar á stillingum kynningabúnaðar. Frekari breytingar voru gerðar í nóvember 2023 í kornunarferlinu. Þessar breytingar voru ekki lagðar fram sem breytingar á markaðsleyfinu þar sem markaðsleyfishafi taldi að þær væru innan samþykktra marka fyrir dýrallyfið í samræmi við samþykktu fullgildingu ferlisins.

Samkvæmt markaðsleyfishafa sýndi eftirlit með ferlum fyrir og eftir breytinguna sem kynnt var á kornunarferlinu í nóvember 2023 breytingar á kynrunum, sem að mati markaðsleyfishafa bæta gæði þeirra og tryggja viðeigandi vöruuppsölu *in-vivo*. Viðbótareftirlit með ferli sem felur í sér forskrift fyrir kynnið er eitt af tillögu markaðsleyfishafans um úrbætur og fyrirbyggjandi aðgerðir.

Sýnt hefur verið fram á að hlaupþrýstiprófunin, sem fylgir með losunarforskriftinni fyrir Kexxtone, er ófær um að greina á milli lota með viðunandi og óviðunandi töfluuppsölu í *in-vivo*. Í munnlegri skýringu skuldbatt markaðsleyfishafi sig til að þróa aðferð sem mismunar á fullunnu vöru til að greina á milli lotna af viðunandi og óviðunandi gæðum. Þetta próf er í þróun og ekki var mögulegt fyrir markaðsleyfishafinn að gefa nákvæman tímaramma til að ljúka henni. Þar til slík aðferð hefur verið þróuð og staðfest, lagði markaðsleyfishafi til að nota annað próf til að spá fyrir um viðunandi uppsala taflna sem hefur verið notuð við þróun vörunnar og við breytingar á framleiðslu. Hins vegar hefur aðferðin ekki verið leyfð sem hluti af markaðsleyfinu, hún er ekki fullgilt og engin samþykkisviðmið eru staðfest. Aðferðin er einungis notuð til samanburðar.

Að því er varðar viðbótarviðmiðunarmörk fyrir virka efnið og kynnið í ferlinu skuldbatt markaðsleyfishafi sig til að leggja fram breytingu.

Fyrirhugaðar aðgerðir til úrbóta og fyrirbyggjandi aðgerð til að bæta rekjanleika dýrallyfsins á vettvangi ef um uppköst er að ræða er beðið eftir innleiðingu á merkjakerfi fyrir tunnu tækisins til að upplýsingarnar haldist þó báðir vængir losni. Markaðsleyfishafi lagði til að lögð yrði fram umsókn um breytingu.

Fyrirhugaðar úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðir til að bæta hönnun vængja til að auka endingu hans eru lagðar til sem mótvægisáðgerð til að draga úr tíðni uppblásna. Markaðsleyfishafi lagði fram umsókn um breytingu.

Í munnlegri útskýringu gaf markaðsleyfishafi einnig til kynna að hann hyggist fara strax aftur í fyrri framleiðsluferli virka efnisins og framlengja framleiðsluferli fullunnar vöru. Tímarammi þessara úrbóta og fyrirbyggjandi aðgerða er óljós.

Samantekt og ályktanir

Í tengslum við þessa aðferð gaf markaðsleyfishafi til kynna að hann telji að ein af breytingunum sem innleiddar voru í framleiðsluferli virka efnisins í maí 2021 sé ástæðan fyrir frumorsök ófullkominnar töfluútgreiðsluvöru. Hins vegar, í ljósi margra breytinga sem hafa átt sér stað á framleiðsluferlinu eftir það og margra þátta sem kunna að hafa stuðlað að gæðavandamálum, taldi nefndin um dýrallyf (CVMP) að markaðsleyfishafi ætti að leggja fram frekari sönnunargögn til að staðfesta undirliggjandi orsök ófullkominnar spjaldtölvuupsalar.

Markaðsleyfishafi lagði til nokkrar úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðir til að takast á við gæðavandamálina sem greint hefur verið frá og aðeins lítill hluti þeirra hefur verið hrint í framkvæmd hingað til. Nefndin taldi að framlögð sönnunargögn nægu ekki til að sýna fram á að þessar úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðir geti tekið á gæðavandamálum sem greint hefur verið frá og tók fram að framleiðslulotur sem framleiddar eru eftir að sumum þessara úrbóta og fyrirbyggjandi aðgerða hefur verið hrint í framkvæmd hafa verið háð lyfjagátarskýrslum. Ennfremur myndi framkvæmd fyrirhugaðra úrbóta og fyrirbyggjandi aðgerða krefjast frekara mats samkvæmt breytingaferli. Þar sem enn á eftir að framkvæma þær úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðir sem eftir eru, taldi dýrallyfjanefndin (CVMP) að ekki væri hægt að álykta um getu þeirra til að tryggja að framleiðslulotur af viðeigandi gæðum verði framleiddar.

Allar framleiðslulotur, sem tilkynntar hafa verið um aukaverkanir, hafa staðist öll ferliseftirlit og lokasamþykktarprófanir. Þetta sýnir að eftirlitið, sem er til staðar, er ekki fullnægjandi til að tryggja einsleitni mikilvægra gæðaeiginleika vöru, sem aftur tryggir að dýrallyfið hafi fullnægjandi og einsleita verkun við klíniska notkun.

Núverandi eftirlit með vinnslu og forskriftir fyrir vörur hafa ekki nægilega mismunun í för með sér og engin prófun liggur fyrir sem stendur sem mun sýna fram á skilvirkniúrbóta og fyrirbyggjandi aðgerða eða greina á milli lotna af viðunandi og óviðunandi gæðum að því er varðar útgreiðslu taflna *in-vivo*. Tillaga markaðsleyfishafa um að nota tímabundið ófullgilt próf, án skilgreindra prófunarskilyrða og samþykkisviðmiða, þar til aðferð með fullunninni vöru hefur verið þróuð og fullgilt, er ekki talin viðeigandi til að staðfesta að framleiðslulotur séu af viðunandi gæðum.

Að auki eru aðrar mótvægisaðgerðir til að draga úr tíðni uppsveiflu og bæta rekjanleika einnig útistandandi.

2. Öryggisþættir

Virka innihaldsefnið í Kexxtone (monensín) er eitrað fyrir hunda. Algengustu áhrif monensín hjá hundum eru lystarleysi, uppköst, vöðvaslappleiki, hreyfihömlun, versnandi hömlun/lömun, liggjandi, hjartsláttartruflanir, flog og dauði. Nákvæmur verkunarháttur eiturvekana hjá hundum er óþekktur.

Enduruppgötvun skammta sem innihalda monensín töflur vegna þessa gæðagalla eykur hættu á eitrun fyrir tegundir utan markhópsins (sérstaklega hunda). Þessi aukna hættu virðist vera staðfest með aukinni tilkynningu um aukaverkanir (þ.m.t. dauðsföll) hjá hundum árið 2023/2024 (byggt á gögnum úr gagnageymslunni), í tengslum við útsetningu hunda fyrir uppblásnum búnaði Kexxtone.

Umræður

Í ágúst 2022 sendi markaðsleyfishafi fram merki í lyfjagátargagnagrunninum þar sem 21 tilvik (þar með talin 8 dauðsföll) hjá hundum á tímabilinu 1. ágúst 2020 til 15. júní 2022. Á þessu tímabili voru klínísk einkenni hjá hundum hækkuð lifrarensím, lömun og niðurlot. Niðurstaða markaðsleyfishafa var að halda áfram að fylgjast með útsetningu fyrir hunda.

Nýjasta vísbendingin sem lögð var fram í lyfjagátargagnagrunninum var 31. janúar 2024 en engin útsetning fyrir hundum var nefnd. Hins vegar hafa 54 ný tilfelli varðandi eitrun hjá hundum borist frá janúar 2023 til mars 2024 (47 þeirra árið 2023), samkvæmt greiningu gagnageymslu. Í þessum tilfellum sem bárust árið 2023 og fyrstu mánuði ársins 2024 kom fram að hundar borðuðu óþekkt magn af monensíni og fól í sér 40 dauðsföll hjá hundum.

Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á núverandi ráðstafanir til að draga úr áhættu: viðvaranir í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli; fræðsluáætlanir og efni fyrir dýralækna og bændur í ESB löndum; upphleypt lýsing á virka efninu monensín á tækinu; stöðugar umbætur og stjórn á hönnun tækisins og eiginleikum þess til að lágmarka uppsveiflu í tengslum við bilun tækisins; þróun virkra aðferða fyrir aðferð sem mismunar á fullunninni vöru til að tryggja viðeigandi uppsala taflna *in-vivo* og lágmarka þannig hugsanleg váhrif á tegundir sem eru ekki marktegundir. Þrátt fyrir þessar ráðstafanir hefur hins vegar orðið aukning á tilkynntum aukaverkunum hjá hundum árið 2023 sem halda áfram árið 2024.

Markaðsleyfishafi taldi að upplýsingar um lyfjagát gefi til kynna að aukin tilkynning um uppvelgingu tengist aukningu á tilkynningum um gæðagalla um ófullkomna uppsala taflna en endurspeгла ekki raunverulega aukningu á tíðni uppsveiflu og þar af leiðandi hefur hættan fyrir hunda ekki aukist vegna ófullnægjandi uppsala taflna.

Til að bæta við fyrirliggjandi ráðstafanir til að draga úr áhættu lagði markaðsleyfishafi til að auka viðvaranir á merkimiða á umbúðum vörunnar varðandi váhrif utan marktegunda, að setja viðbótarviðvörðun fyrir hunda á hverja tunnu og til að kanna möguleikann á því að blanda beiskjuefni í hylkið til að koma í veg fyrir neyslu tegunda sem eru ekki marktegundir. Markaðsleyfishafi lagði einnig til viðbótar fræðsluferð, sem nær til alls Evrópusambandsins, um förgun á tunnum og til að forðast váhrif á tegundir sem ekki eru marktegundir og hættu á bújörðum almennt.

Samantekt og ályktanir

Dýrallyfjanefndin (CVMP) taldi að fylgni milli tækja með uppköstum með ófullkominni útgreiðslu taflna og aukinnar tilkynningar um meintilvik hjá tegundum sem ekki eru marktegundir (hundum) þar sem greint var frá gæðagöllum, benti til aukinnar hættu á eitrun hjá öðrum dýrum en marktegundinni.

Fullyrðing markaðsleyfishafa um að ekki sé aukin hættu fyrir dýrategundir sem ekki er markhópur er ekki í samræmi við fyrirliggjandi lyfjagátarupplýsingar. Samkvæmt upplýsingum frá markaðsleyfishafa virðist fjöldi tilkynninga um uppköst eða hreyfingu vefjalyfs í tengslum við ófullkomna uppsala taflna (þ.e. hleðsluskammtar sem innihalda monensín töflur eftir 95 daga) hafa aukist á tímabilinu 2023. Jafnframt, þótt viðurkennt væri að heildartíðni uppkasta hleðsluskammta hafi ekki aukist (heldur hefur tilkynning um þá, vegna þess að mónensín töflur eru til staðar), var talið að hættan fyrir tegundir utan markhóps hafi aukist þar sem afleiðing af þessum gæðagalla vegna hærri fjölda uppgötvaðra skammta sem innihalda monensín töflur.

Nefndin benti á að þrátt fyrir að markaðsleyfishafi hafi haldið því fram að gerðar hafi verið breytingar á framleiðslubreytum til að taka á þeim gæðagöllum sem hafa komið í ljós og framkvæmt þessar breytingar frá því í mars 2022, er staðreyndin sú að tilkynningar um eitrun (þ.m.t. dauðsföll) hjá hundum jukust árið 2023 og haldi áfram árið 2024 og inniheldur framleiðslulotur sem framleiddar hafa verið frá mars 2022, sem bendir til þess að aukin áhætta fyrir tegundir utan markhóps haldi áfram, þrátt fyrir ráðstafanir til að draga úr áhættu sem gerðar hafa verið fram til þessa.

Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti einnig á að þegar innleiddar ráðstafanir til að lágmarka útsetningu fyrir tegundir utan markhóps fyrir Kexxtone hefur ekki tekist á fullnægjandi hátt að takast á við hættuna á aukaverkunum hjá hundum sem ekki eru markhópar. Að því er varðar tillögu markaðsleyfishafa um að bæta við fyrirliggjandi varnaðarorðum á vöruumbúðum varðandi váhrif utan marktegunda og að setja viðbótarviðvörðun á hverja tunnu, taldi dýrallyfjanefndin (CVMP) að þeir myndu ekki geta bregðast á fullnægjandi hátt við aukinni hættu sem stafar af uppköstum bólusa sem innihalda monensín töflur.

Tillaga markaðsleyfishafa um að kanna möguleikann á því að blanda beiskjuefni í tækið er talið verðugt að sækjast eftir, en þar sem þetta er aðeins rannsakað er ekki hægt að líta á það sem fullnægjandi ráðstöfun til að bregðast við greindri áhættu fyrir tegundir utan markhóps.

3. Verkunarþættir

Þau gæðavandamál, sem fjallað er um hér að framan, hafa leitt til þess að tækið er uppvelt um leið og það inniheldur enn monensín töflur, sem leiðir til þess að dýrin, sem hafa fengið meðferð, fá ekki fullt magn monensíns á tilætluðum tíma, þar af leiðandi við skömmtun sem er ófullnægjandi. Þar af leiðandi vekur þetta spurningar um verkun VMP. Tilkynningar um skort á verkun hafa borist samkvæmt lyfjagát.

Umræður

Markaðsleyfishafi lagði fram merki í lyfjagátargagnagrunninn 31. janúar 2024 þar sem metin voru merki um „skort á verkun“ og „uppgötvun“ í tengslum við ófullkomna uppsölu monensín taflna úr tækinu. Einnig hefur verið tekið tillit til tilkynninga um „ígræðling“.

Í viðvörunarskýrslunni voru tilvik sem tilkynnt var um í EudraVigilance Veterinary árið 2023 og einnig uppsafnaðan fjölda tilvika frá fyrstu markaðssetningu dýrallyfsins. Frá 1. janúar til 31. desember 2023, 81 tilvik af „skorti á verkun“, 493 tilfelli „hreyfingar á vefjalyfjum“ (326 af þeim tengdust ófullkominni töfluuppsala) og 338 tilfelli „uppkasta“ (236 þar af tengdust tilkynnt var um ófullnægjandi uppsala taflna). Þessar skýrslur á árinu 2023 nema 65 %, 78 % og 82 %, í þeirri röð, af öllum tilkynningum um viðkomandi einkennum sem skráð hafa verið hingað til, sem bendir til marktækrar aukningar á tíðni slíkra tilkynninga árið 2023 samanborið við árin á undan.

Við mat á PSUR, árið 2021, fjallaði markaðsleyfishafi um skipti á efni tækisins fyrir efni með hærra álagi til að brotna. Breytingin á þessu efni var vegna þess að birgirinn hætti framleiðslunni úr pólýprópýleni. Hins vegar lýsti markaðsleyfishafi því yfir að búast mætti við minni vængbroti og því að draga úr tíðni uppvelginga og markaðsleyfishafi skuldbatt sig til að meta áhrif breytingarinnar með því að halda áfram að fylgjast með uppsveiflutilkynningum. Í ljósi þess að tilkynnt hefur verið um enduruppgötvuð hleðsluskammt (með ófullnægjandi uppsala taflna) sem tengjast þessum gæðagöllum, var óljóst að því er varðar áhrif (ef einhverjar) breytingar á efni tækisins hafa haft, eða að hve miklu leyti brotnir vængir stuðla að því að endurvekja hleðsluskammt. Þess vegna var markaðsleyfishafi beðinn um að veita uppfærslu um þetta mál í munnlegri skýringu á fundi dýrallyfjanefndar (CVMP) í apríl 2024. Markaðsleyfishafi staðfesti að breytingin yfir í meira efni frá stofni til brots tengdist ekki neinni þróun á vörugöllum og/eða uppvelgingartilvikum, eins og fylgst var með framkvæmd hennar árið 2020.

Vegna eðlis þessa dýrallyfs, þ.e. tæki til samfelldrar losunar, gefur ekki virka efnið eins og til er ætlast á u.þ.b. 95 daga tímabili áhyggjur af því hvort dýr sem hafa fengið meðferð fái nauðsynlegan skammt af monensíni. Sambandið milli enduruppgötvaðra tækja með ófullkomna uppsala taflna og aukinnar tilkynningar um „skort á verkun“ frá árinu 2021 er vísbending um aukna hættu á ófullkominni skammtagjöf og vekur síðan efasemdir um verkun dýrallyfsins fyrir fyrirhugaða notkun. Eftir að hafa gefið VMP, munu notendur búast við að lyfið haldist á staðnum og gefi dýrinu sem fengið hefur meðferð með monensín í u.þ.b. 95 daga og dregur þannig úr tíðni ketóneitrunar hjá mjólkurkúm og kvígum sem búist er við að fái ketósa. Ófullkomin uppsala monensíns vegna uppvelgingar á skömmtum sem innihalda monensín töflur hefur í eðli sínu í för með sér áhættu fyrir dýrin sem fá meðferð með tilliti til skammta sem eru minni en ákjósanlegir/ófullkomnir.

Markaðsleyfishafi taldi að þrátt fyrir að tilkynnt hefði verið um skort á verkun voru fáar fullnægjandi upplýsingar til að staðfesta að klínísk ketósa hefði komið fram hjá meðhöndluðum dýrum og í mörgum tilvikum var gert ráð fyrir að verkunin væri ekki til staðar vegna þess að monensín töflur voru til staðar í uppblásnum skömmtum. Þrátt fyrir að viðurkenna að lyfjagáttarskýrslur innihaldi e.t.v. ekki alltaf

nægar upplýsingar til að varpa ljósi á hvort tilkynnt um „skort á verkun“ hafi verið staðfest í raun er sú staðreynd að ef skammturinn er endurnýjaður á meðan hann inniheldur enn mónensín töflur, hefur fyrirhugaður skammtur ekki verið gefinn dýrinu sem hefur fengið lyfið og því er magn mónensíns sem gefið er dýrinu, sem fengið hefur meðferð, minna en skammturinn sem sýnt var fram á þegar markaðsleyfið var veitt. Við þessar aðstæður er ekki hægt að gera ráð fyrir verkun VMP.

Sem svar við spurningum sem lagðar voru fram við rannsókn á þessum gæðagöllum lagði markaðsleyfishafi fram eftirfarandi upplýsingar:

2023	Jan-Mar		Apr-Jún		Júlí-Sep		Okt-Des.		Jan-Des.	
TÁKN	Talning tilfella	Ófullnægjandi uppsala	Talning tilfella	Ófullnægjandi uppsala	Talning tilfella	Ófullnægjandi uppsala	Talning tilfella	Ófullnægjandi uppsala	Talning tilfella	Ófullnægjandi uppsala
Uppþembma	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Hreyfing vefjalyfs	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Uppþoteða hreyfing vefjalyfs	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Auðkenning vöru	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Eins og lagt er fram í IRIS		63		77		87		112		339

*Engin tilvik kóðuð vörugalli án annarra merkja um hreyfingu vefjalyfs eða meðferðar

Þessi tafla sýnir „uppþrengingu“, „færslu vefjalyfs“ og „vörugalla“ í tengslum við ófullkomna töfluuppsala fyrir árið 2023, skipt í fjórðunga. Það má sjá að mikill fjöldi tilvika sem greint var frá á 2023 með ofangreindum merkjum sýna einnig vandamál sem tengjast vörulosun.

Samantekt og niðurstaða

Í ljósi fjölgunar lyfjagátarskýrsla sem styðja skort á verkun Kexxtone frá því að gæðagallinn var tilkynntur og umtalsverðrar aukningar á uppkasti hleðsluskammta með ófullkominni uppsala taflna árið 2023 (og heldur áfram til 2024), hefur dýralyfjanefnd (CVMP) komst að þeirri niðurstöðu að alvarlegar áhyggjur vakni varðandi virkni þessa dýralyfs.

Dýralyfjanefndin (CVMP) taldi að ef ekki væri hægt að losa allan fyrirhugaðan skammt af mónensíni á áætlaða skammtatímabilinu (u.þ.b. 95 dagar) dragi það í efa um virkni dýralyfsins. Nefndin komst einnig að þeirri niðurstöðu að þar sem markaðsleyfishafi getur ekki ábyrgst að gæðavandamál sem greind eru séu ekki til staðar í þeim framleiðslulotum sem eru á markaðnum, sé verkun þeirra lotna af Kexxtone sem nú eru markaðssett í hættu.

Mat á ávinningi og áhættu

Í þessari málsmeðferð var markaðsleyfishafi beðinn um að skýra hvort jafnvægið á milli ávinnings og áhættu fyrir Kexxtone haldi áfram að vera jákvætt og hvort þær lotur sem nú eru markaðssettar og settar á markað geti talist skapa áhættu fyrir heilbrigði dýra eða umhverfið.

Við munnlega útskýringu í apríl 2024 benti markaðsleyfishafi á að Kexxtone er eini markaðssetti VMP-lyfið sem sérstaklega er ætlað til að draga úr tíðni ketósu. Nefndin taldi þó að aðrar ráðstafanir væru fyrir hendi til að koma í veg fyrir ketósa, s.s. að tryggja góða fæðuinntöku og fæðu sem veitir nauðsynleg næringarefni seint á þurru tímabili eða strax eftir burð. Það eru líka valkostir á markaðnum til að koma í veg fyrir og meðhöndla ketósu í kúnni.

Auk þess er mikilvægt að hafa í huga að starfshópur Lyfjastofnunar Evrópu um skammstafanir á sviði lyfjaskorts á einum tengilið (SPOC) lagði mat á mikilvægi mögulegs skorts á Kexxtone í Evrópusambandinu. Þrátt fyrir að ekki séu öll samkeppnisyfirvöld ESB/EES fyrir dýrallyf fyrir dýrallyf í SPOC WP (21 innlend yfirvöld (NCAs)) svöruðu 15 landsyfirvöldum könnuninni og ekkert þeirra myndi telja skort á þessu VMP vera mikilvægt. Þar að auki gáfu þeir til kynna framboð á valkostum til að stjórna ketosis í nautgripum. Byggt á þeim endurgjöfum sem bárust var talið að það myndi ekki hafa afgerandi áhrif á aðildarríki ESB/EES ef skortur á Kexxtone kemur fram.

Eftir að hafa skoðað allar skýringar frá markaðsleyfishafa eins og lýst er í köflum hér að ofan, komst dýrallyfjanefndin að þeirri niðurstöðu að gæðavandamálin sem greint hafa verið skerði verkun Kexxtone með því að hindra getu meðhöndlaðra nautgripa til að fá skammta af monensín á hvaða grundvelli virkni var staðfest þegar markaðsleyfi var veitt. Ennfremur hafa þessi gæðavandamál leitt til þess að tegundir utan markhóps verða fyrir váhrifum af virka efninu monensíni, sem aftur hefur leitt til eiturvekana og banvænna áhrifa hjá hundum. Á heildina litið komst Dýrallyfjanefndin að þeirri niðurstöðu að ávinnings-áhættujafnvægi Kexxtone 32,4 g vambarinnleggi með samfelldri losun fyrir nautgripi sé ekki lengur jákvætt fyrr en á fullnægjandi hátt hefur verið brugðist við þeim áhyggjum sem fram hafa komið vegna gæðavandamála.

Það er mikilvægt að hafa í huga að Dýrallyfjanefndin (CVMP) tók tilhlýðilega tillögu markaðsleyfishafa í samhengi við þessa aðferð um að innkalla eingöngu lotur sem framleiddar voru á tímabilinu júlí 2021 til mars 2022 en komst að þeirri niðurstöðu að hún væri ófullnægjandi af eftirfarandi ástæðum:

- Markaðsleyfishafi benti á að framkvæmd breytingarinnar á framleiðsluferli virka efnisins í maí 2021 sé ástæðan fyrir ófullkomnu útgreiðslu töflunnar. Ef tillaga markaðsleyfishafa um frumorsök er rétt er ekki hægt að hafa traust á gæðum lotna sem losnar fyrr en breytingunni hefur verið snúið við.
- Framleiðslubreytingarnar sem innleiddar voru á fullunninni vöru í mars 2022 og nóvember 2023 nægðu ekki til að takast á við ófullnægjandi uppsalarvandann. Þetta er staðfest enn fremur með þeirri staðreynd að a.m.k. 24 framleiðslulotur, sem framleiddar voru frá mars til ágúst 2022, taka þátt í svipuðum aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um.

Ástæður fyrir veitingu markaðsleyfis

Ástæður fyrir veitingu markaðsleyfis eru eftirfarandi:

- Dýrallyfjanefndin tók til athugunar málsmeðferðina sem hafin var skv. 4. mgr. 130. gr. reglugerðar (ESB) 2019/6 fyrir Kexxtone 32,4 g vambarinnlegg fyrir nautgripi með samfellda losun (monensín).
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á að gæðavandamál Kexxtone leiddu til uppvelgingar á tækinu á meðan það inniheldur enn monensín töflur.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) fór yfir heildar fyrirliggjandi gagna, þar á meðal gögn sem markaðsleyfishafi hefur lagt fram skriflega og í munnlegri skýringu á gæðagöllum Kexxtone, um

hugsanlegan skort á verkun hjá nautgripum, aukaverkanir hjá hundum sem eru ekki marktegundir og heildarjafnvægið milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu.

- Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á að sem stendur er engin fullgilt aðferð til sem getur greint á milli lotna af viðunandi og óviðunandi gæðum að því er varðar uppsölu taflna in-vivo.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á að þó að nokkrar úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðir til úrbóta hafi verið framkvæmdar í framleiðsluferlinu, hefur ekki verið sýnt fram á árangur þessara ráðstafana til að takast á við ófullnægjandi töfluútgreiðslunni og að ekki hafi verið farið fram á áframhaldandi lyfjagátarskýrslur um framleiðslulotur sem eru framleiddar eftir að þeim hefur verið hrint í framkvæmd.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) tók einnig fram að breytingaaðferðir til að hrinda í framkvæmd sumum tilgreindum úrbóta- og fyrirbyggjandi aðgerðum hafi ekki enn verið sett af stað af markaðsleyfishafa.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) taldi að vísbendingar um hættu á aukinni útsetningu hunda sem ekki eru markhópar fyrir uppgötvuðum tækjum sem enn innihalda óuppleystar töflur hafi í för með sér alvarlegar áhyggjur af öryggi. Enn hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum hjá hundum, þ.m.t. dauðsföllum. Árið 2023 var tilkynnt um þrjátíu og eitt dauðsfall í hundum og á fyrstu 3 mánuðum ársins 2024 var tilkynnt um níu dauðsföll hjá hundum.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á allar aðgerðir til að draga úr áhættu sem markaðsleyfishafi lagði til og komst að þeirri niðurstöðu að þær ráðstafanir sem þegar hafa verið framkvæmdar hafi ekki getað brugðist á viðunandi hátt hættunni á aukaverkunum hjá hundum sem ekki eru markhópar og þær viðbótarráðstafanir sem lagðar eru til geta ekki koma strax til framkvæmda gegn þessari áhættu.
- Dýrallyfjanefndin (CVMP) benti á aukningu á lyfjagátarskýrslum sem styðja skort á verkun Kexxtone og aukinn fjölda bólusa sem innihalda monensin töflur. Misbrestur á áætlaðri losun taflnanna úr tækinu til meðhöndlaðra nautgripa hefur neikvæð áhrif á getu meðhöndluðu dýranna til að fá réttan skammt af mónensíni með tilliti til vísbendinga um dýrallyfið og meðferðartímabilið eins og gert er ráð fyrir í markaðsleyfinu og dregur úr verkun dýrallyfsins.

Með hliðsjón af ofangreindu komst dýrallyfjanefndin (CVMP) að þeirri niðurstöðu að þar til búið væri að taka á þeim áhyggjum sem bent var á vegna gæðavandamála sem greint hefur verið frá, að ávinnings-áhættujafnvægi Kexxtone 32,4 g samfellda losunar í vömb fyrir nautgripir eru ekki lengur jákvæðir.

Þess vegna mælti nefndin um dýrallyf (CVMP) með sviptingu markaðsleyfis fyrir Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Auk þess, sem varúðarráðstöfun til að koma í veg fyrir frekari váhrif og þar með lágmarka hættuna á frekari alvarlegum aukaverkunum, taldi dýrallyfjanefndin (CVMP) að í ljósi áætlaðs magns dýrallyfja sem er tiltækt innan dreifingarkeðjunnar, innkalla skal allar framleiðslulotur þessa dýrallyfs af markaði á öllum stigum dreifingarkeðjunnar – heildsölu, smásölu og notanda (dýralæknar/bændur).

Jafnframt mælti nefndin um dýrallyf (CVMP) með því að markaðsleyfishafi leggi fram efnissértæka samskiptaáætlun og bein samskipti dýraheilbrigðisstarfsmanna til að dreifa til að upplýsa dýralækna og annað dýraheilbrigðisstarfsfólk um niðurfellingu markaðsleyfisins. Þetta er í samræmi við leiðbeiningarnar um góðar starfsvenjur við lyfjagát fyrir dýr¹ og leggja skal skjölin fyrir dýrallyfjanefnd (CVMP) til samþykktar á fundi nefndarinnar í maí 2024.

¹ Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](#))

Til að aflétta tímabundinni niðurfellingu markaðsleyfis fyrir Kexxtone skal markaðsleyfishafi takast á fullnægjandi hátt við þau skilyrði sem lýst er hér á eftir og veita traustar rannsóknarniðurstöður um jákvætt samband milli ávinnings og áhættu af völdum VMP.

Viðauki II

Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar markaðsleyfanna

Skilyrði fyrir afléttingu innköllunar markaðsleyfanna

Til að fella tímabundið úr gildi markaðsleyfi fyrir Kexxtone 32,4 g vambarinnlegg fyrir nautgripi með samfellda losun skal markaðsleyfishafi leggja fram traustar rannsóknaniðurstöður um jákvætt samband milli ávinnings og áhættu af dýrallyfinu.

Markaðsleyfishafi skal uppfylla eftirfarandi skilyrði:

1. staðfesta ætti enn frekar undirliggjandi orsök ófullkominnar töfluútgreiðslu og beita skal viðeigandi aðgerðum til úrbóta og forvarnaraðgerðum til að bregðast við henni, sem ætti a.m.k. að fela í sér eftirfarandi:
 - a. þróa skal aðferð sem mismunar á losun fullunnins lyfs sem getur greint á milli lotna af viðunandi og óviðunandi gæðum að því er varðar útgreiðslu taflna *in-vivo* og bæta þessari nýju prófun við losunarforskriftina.
 - b. koma skal á sértæku viðbótareftirliti með virka efninu og kornunum áður en taflan er lögð fram og hvers konar annað eftirlit með vinnslu sem er talið mikilvægt til að hafa eftirlit með *in-vivo*.
 - c. skilgreina sérstakar breytingar á kyrningarferlinu og stilla í vinnslustýringu.
2. gera viðeigandi ráðstafanir til að tryggja að framleidd tunnur í framtíðinni séu auðgreinanlegar, jafnvel þótt báðir vængir séu fjarlægðir.
3. setja fram samskiptaáætlun til að auka vitund um áhættu fyrir tegundir sem ekki eru marktegundir vegna uppgötvaðra bólusa sem innihalda monensín töflur.

Mælt er með því að markaðsleyfið verði felld niður þar til öll skilyrði hafa verið tekin fyrir á fullnægjandi hátt. Leggja skal fram viðeigandi umsókn eða umsóknir um breytingu fyrir framangreind skilyrði – ef þess er krafist.