

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot

1. Úvod

Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot (dále jen „Kexxtone“) je veterinární léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku monensin. Byl registrován centralizovaným postupem v roce 2013 a je určen k omezení výskytu ketózy v předporodním a poporodním období dojnic/jalovic, u nichž se předpokládá vznik ketózy.

Kexxtone je monensinum natricum v lékové formě s řízeným uvolňováním v podobě tablet, které jsou uloženy v polypropylenovém inzertu. Dvanáct tablet je uloženo v plastovém válci inzertu, který je opatřen záchytnými plastovými křídélky. Tento typ balení pro skot se často označuje názvem bolus a tento výraz se používá i v tomto dokumentu. Plastový válec obsahuje otvor, kterým jsou tablety vystaveny vlhkosti v batoru. Jakmile se dostanou do batoru, absorbují tablety uvedeným otvorem vodu a vytvoří měkký gel, který je poté z otvoru vytlačován pomocí pružiny, jež zajišťuje, aby byly tablety tlačeny k otvoru a dosáhlo se tak nepřetržitého uvolňování po celou „dobu výdeje“. Inzert má v batoru zůstat alespoň po dobu výdeje v délce přibližně 95 dnů; pokud se však v batoru oddělí křídélka od válce, dojde k regurgitaci inzertu.

V návaznosti na nedostatky týkající se jakosti veterinárního léčivého přípravku Kexxtone, které vedly k regurgitaci inzertu v době, kdy stále obsahoval tablety monensinu, a na zvýšený výskyt souvisejících nežádoucích účinků hlášených u necílových druhů (psů) pro tento veterinární léčivý přípravek byl zahájen postup týkající se vad jakosti. V rámci uvedeného postupu byly vyjádřeny tyto obavy:

- a) Případy selhání řízeného uvolňování tablet z inzertu v léčených zvířatech vyvolávají pochybnosti o tom, zda léčená zvířata dostávají náležitou dávku; suboptimální dávkování by pak mohlo vyvolat pochybnosti o účinnosti veterinárního léčivého přípravku. V rámci farmakovigilance byly obdrženy zprávy o nedostatečné účinnosti.
- b) Regurgitace inzertů, které stále obsahují tablety monensinu, může vést k expozici jiných druhů zvířat veterinárnímu léčivému přípravku. V roce 2023 byla hlášena úmrtí 31 psů, u nichž byla uváděna souvislost s expozicí psů regurgitovaným inzertům přípravku Kexxtone.

Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Kexxtone prohlásil, že problémy s jakostí se týkaly pouze některých šarží vyrobených v „období šetření“ (červenec až listopad 2021), a uvedl, že stáhl 57 šarží z tohoto období. Není však jasné, kolik šarží vyrobených během tohoto období bylo propuštěno, ani důvod, proč se držitel rozhodnutí o registraci rozhodl zablokovat pouze šarže vyrobené v tomto období, přestože technicky splňovaly specifikace stanovené v rozhodnutí o registraci všechny šarže.

Kromě toho držitel rozhodnutí o registraci provedl v rámci rozmezí schválených při validaci výrobního postupu určité úpravy výrobních parametrů konečného přípravku, které byly zavedeny v březnu 2022 a listopadu 2023, aby tak řešil zjištěné vady jakosti (selhání řízeného uvolňování tablet monensinu z inzertu). V důsledku toho držitel rozhodnutí o registraci nepředložil v souvislosti s těmito změnami žádnou žádost (žádné žádosti) o změnu postupů výroby a kontroly nebo aktuálních specifikací.

Hlášené nežádoucí účinky spojené s vadami jakosti byly spojeny s jinými šaržemi než s těmi, které byly vyrobeny v období šetření. Kromě toho se v průběhu roku 2023 zvýšil počet hlášených nežádoucích účinků (spojených s „regurgitací“, „pohybem implantátu“, „nedostatečnou účinností“ nebo „vadou přípravku“) a tento trend pokračoval i během prvních měsíců roku 2024.

Na základě všech výše uvedených skutečností měla Evropská komise (dále také „EK“) za to, že patrně není pravděpodobné, že by úpravy výrobního procesu provedené v březnu 2022 a listopadu 2023 dokázaly uspokojivě vyřešit zjištěné problémy týkající se jakosti.

Evropská komise proto dne 14. března 2024 podala Výboru pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „CVMP“) žádost o zahájení postupu podle čl. 130 odst. 4 nařízení (EU) 2019/6 pro veterinární léčivý přípravek registrovaný centralizovaným postupem s názvem Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot.

Výbor CVMP byl požádán, aby vydal vědecké stanovisko k tomu, zda:

- poměr přínosů a rizik přípravku Kexxtone je za stávajících podmínek rozhodnutí o registraci nadále příznivý, včetně aspektů výroby a kontroly obsažených v dokumentaci,
- šarže přípravku Kexxtone, které byly propuštěny na trh, představují riziko pro zdraví zvířat nebo životní prostředí, a zda by tedy mělo být držiteli rozhodnutí o registraci nařízeno stáhnout tyto šarže z trhu,
- zda by měl držitel rozhodnutí o registraci zavést konkrétní opatření/činnosti k zajištění příznivého poměru přínosů a rizik přípravku Kexxtone. Bude-li odpověď kladná, je třeba určit tato opatření/činnosti.

Dne 29. března 2024 držitel rozhodnutí o registraci oznámil agentuře, že v návaznosti na postup, kdy byla záležitost původně posuzována v rámci vad jakosti, a do doby, než bude k dispozici výsledek postupu podle čl. 130 odst. 4, proaktivně pozastavil uvádění přípravku Kexxtone na trh v EU.

V rámci postupu podle čl. 130 odst. 4 byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby dne 16. dubna 2024 podal výboru CVMP ústní vysvětlení. Výbor CVMP vzal v úvahu všechny dostupné údaje, které držitel rozhodnutí o registraci poskytl písemně a v rámci ústního vysvětlení. Níže je uveden souhrn nejdůležitějších informací.

2. Vědecké hodnocení

Vady jakosti přípravku Kexxtone vedly k regurgitaci inzertu v době, kdy stále obsahoval tablety monensinu. Takové případy pak vyvolávají obavy ohledně účinnosti u cílového druhu skotu a expozice jiných druhů zvířat veterinárnímu léčivému přípravku (byly hlášeny nežádoucí účinky u necílových druhů – psů).

1. Aspekty jakosti

Držitel rozhodnutí o registraci zahájil šetření zaměřené na jakost šarží vyrobených v období od července do listopadu 2021 a potvrdil, že jako možnou hlavní příčinu identifikoval změny ve výrobě.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl určité úpravy výrobních parametrů s cílem odstranit zjištěné vady jakosti. Konkrétně byla v březnu 2022 zavedena změna rutinní výroby konečného přípravku a další změna pak v listopadu 2023. Uvedené změny jsou popsány níže.

I přes zavedení těchto změn postupu se však u šarží vyrobených po březnu 2022 rovněž vyskytly hlášené nežádoucí účinky. Dosud zavedené změny tudíž nejsou účinné a držitel rozhodnutí o registraci v rámci tohoto postupu navrhl řadu dalších nápravných a preventivních opatření, která si vyžádají změny registrace. Tato opatření však zatím nejsou provedena. Jedná se o tato opatření:

- zaregistrovat konkrétní změny postupu granulace,
- zavést konkrétní dodatečné kontroly léčivé látky a granulí v průběhu výrobního postupu před tabletováním,
- vrátit se k předchozímu postupu výroby léčivé látky zrušením dvou změn provedených v postupu výroby léčivé látky. Jednu z těchto změn označil držitel rozhodnutí o registraci za hlavní příčinu nedokončeného výdeje tablet *in vivo*,

- doplnit číslo formy na horní část válce s cílem zlepšit dohledatelnost a umožnit identifikaci šarže regurgitovaného válce bez křídélek,
- zlepšit konstrukci formy a křídélek s cílem omezit výskyt regurgitace,
- vyvinout rozlišovací metodu pro konečný přípravek, která umožní rozlišit šarže přijatelné a nepřijatelné jakosti.

Diskuse

V rámci tohoto řízení držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že za hlavní příčinu vady přípravku spočívající v nedokončeném výdeji tablet („zjištěný problém týkající se jakosti“) považuje jednu ze změn zavedených v postupu výroby léčivé látky v květnu 2021. Podle držitele rozhodnutí o registraci tato změna vedla k posunům v postupech mikronizace a granulace přípravku Kexxtone.

V březnu 2022 byly provedeny změny týkající se nastavení zařízení granulátoru. V listopadu 2023 byla zavedena další změna postupu granulace. Tyto změny nebyly předloženy jako změny registrace, neboť podle názoru držitele rozhodnutí o registraci vyhovovaly schváleným rozmezím pro veterinární léčivý přípravek v souladu se schválenou validací postupu.

Podle držitele rozhodnutí o registraci ukázalo monitorování procesu před změnou a po změně postupu granulace, která byla zavedena v listopadu 2023, změny granulí, které podle názoru držitele rozhodnutí o registraci zlepšují jakost granulí a zajišťují odpovídající výdej přípravku *in vivo*. Jedním z nápravných a preventivních opatření navrhovaných držitelem rozhodnutí o registraci je dodatečná kontrola v průběhu výrobního postupu, která má zahrnovat specifikaci pro granule.

V současné době je prokázáno, že zkouška vytlačování gelu, která je součástí specifikace pro uvolňování přípravku Kexxtone, není schopna rozlišit šarže s přijatelným a nepřijatelným výdejem tablet *in vivo*. Během ústního vysvětlení se držitel rozhodnutí o registraci zavázal vyvinout rozlišovací metodu pro konečný přípravek, která umožní rozlišit šarže přijatelné a nepřijatelné jakosti. Tato zkouška je v současné době ve vývoji a držitel rozhodnutí o registraci nebyl schopen uvést přesný časový rámec jejího dokončení. Do doby, než bude taková metoda vyvinuta a validována, navrhl držitel rozhodnutí o registraci používat k předpovědi přijatelného výdeje tablet jinou zkoušku, která byla použita během vývoje přípravku a změn výrobního postupu. Tato metoda však nebyla schválena v rámci registrace, není validována a nejsou stanoveny žádná kritéria přijatelnosti. Metoda se používá pouze pro účely srovnávání.

Držitel rozhodnutí o registraci se zavázal předložit změnu týkající se dodatečných mezí pro kontrolu léčivé látky a granulí v průběhu výrobního postupu.

Navrhované nápravné a preventivní opatření, které má zlepšit dohledatelnost veterinárního léčivého přípravku v praxi v případě regurgitace, čeká na zavedení systému značení válce inzertu, který má zachovat údaje i v případě, že se oddělí obě křídélka. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl podat žádost o změnu.

Jako zmírňující opatření ke snížení výskytu regurgitace se navrhuje nápravné a preventivní opatření, které má zlepšit konstrukci křídélek a zvýšit jejich trvanlivost. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl podání žádosti o změnu.

Během ústního vysvětlení držitel rozhodnutí o registraci rovněž uvedl, že se hodlá okamžitě vrátit k předchozímu postupu výroby léčivé látky a znovu validovat postup výroby konečného přípravku. Časový rámec pro toto nápravné a preventivní opatření je nejasný.

Shrnutí a závěry

V rámci tohoto řízení držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že za hlavní příčinu vady přípravku spočívající v nedokončeném výdeji považuje jednu ze změn zavedených v postupu výroby léčivé látky v květnu 2021. Vzhledem k četným změnám, které byly následně provedeny ve výrobním postupu, a četným faktorům, které mohly přispět ke zjištěným problémům týkajícím se jakosti, však měl výbor CVMP za to, že by držitel rozhodnutí o registraci měl předložit další důkazy, které by potvrdily hlavní příčinu nedokončeného výdeje tablet.

K řešení zjištěných problémů týkajících se jakosti navrhl držitel rozhodnutí o registraci několik nápravných a preventivních opatření, z nichž byla doposud provedena pouze malá část. Výbor měl za to, že předložené důkazy nedostačují k prokázání toho, že tato nápravná a preventivní opatření jsou schopna řešit zjištěné problémy týkající se jakosti, a upozornil, že šarže vyrobené po zavedení některých z těchto nápravných a preventivních opatření byly uváděny ve farmakovigilančních zprávách. Zavedení navrhovaných nápravných a preventivních opatření by navíc vyžadovalo další posouzení v rámci řízení o změně registrace. Vzhledem k tomu, že zbývající nápravná a preventivní opatření ještě nebyla provedena, zastával výbor CVMP názor, že nelze učinit závěr, pokud jde o jejich schopnost zajistit výrobu šarží náležité jakosti.

Všechny šarže, které byly uvedeny ve zprávách o nežádoucích účincích, prošly všemi kontrolami v průběhu výrobního postupu a zkouškami při propouštění konečného přípravku. To ukazuje, že zavedené kontroly nejsou dostatečné k zajištění jednotnosti důležitých jakostních charakteristik přípravku, které pak zajišťují uspokojivou a jednotnou účinnost veterinárního léčivého přípravku při klinickém použití.

Stávající kontroly v průběhu výrobního postupu a specifikace přípravku nejsou schopny dostatečně rozlišovat a v současné době není k dispozici žádná zkouška, která by prokázala účinnost nápravných a preventivních opatření nebo rozlišila šarže přijatelné a nepřijatelné jakosti z hlediska výdeje tablet *in vivo*. Návrh držitele rozhodnutí o registraci dočasně používat nevalidovanou zkoušku bez definovaných zkušebních podmínek a kritérií přijatelnosti, dokud nebude vyvinuta a validována rozlišovací metoda pro konečné přípravky, se nepovažuje za vhodný pro účely potvrzení toho, že šarže budou vykazovat přijatelnou jakost.

Kromě toho nejsou zavedena ani další zmírňující opatření, která by snížila výskyt regurgitace a zlepšila dohledatelnost.

2. Bezpečnostní aspekty

Léčivá látka přípravku Kexxtone (monensin) je toxická pro psy. Nejčastějšími účinky monensinu u psů jsou anorexie, zvracení, svalová slabost, ataxie, progresivní paréza/paralýza, ulehnutí, arytmie, křeče a úmrtí. Přesný mechanismus toxicity u psů není znám.

Regurgitace bolusů obsahujících tablety monensinu v důsledku uvedené vady jakosti představuje pro necílové druhy (zejména psy) zvýšené riziko intoxikace. Toto zvýšené riziko patrně potvrzuje vyšší počet zpráv o nežádoucích účincích (včetně úmrtí) u psů v období let 2023/2024 (na základě údajů v datovém skladu), které souvisí s expozicí psů regurgitovaným inzertům s přípravkem Kexxtone.

Diskuse

V srpnu 2022 zadal držitel rozhodnutí o registraci signál do farmakovigilanční databáze a oznámil 21 případů (včetně osmi úmrtí) u psů v období od 1. srpna 2020 do 15. června 2022. V tomto období byly klinickými příznaky u psů zvýšené hladiny jaterních enzymů, paréza a kolaps. Závěrem držitele rozhodnutí o registraci bylo pokračovat ve sledování expozice psů.

Poslední zadání signálu do farmakovigilanční databáze se uskutečnilo dne 31. ledna 2024, nebyla v něm však zmíněna žádná expozice psů. Podle analýzy datového skladu však bylo od ledna 2023 do března 2024 obdrženo 54 nových hlášení případů týkajících se intoxikace psů (z toho 47 v roce 2023). U těchto případů obdržených v roce 2023 a v prvních měsících roku 2024 bylo uvedeno, že psi požíli neznámé množství monensinu, přičemž došlo ke 40 úmrtím psů.

Výbor CVMP vzal na vědomí stávající opatření ke zmírnění rizik: varování v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci; vzdělávací programy a materiály pro veterinární lékaře a zemědělce v zemích EU; vyražený popis léčivé látky monensin na inzertu; průběžné zdokonalování a řízení konstrukce inzertu a jeho vlastností s cílem minimalizovat regurgitaci spojenou se selháním inzertu; aktivní vývoj metody pro rozlišovací postup u konečného přípravku s cílem zajistit náležitý výdej tablet *in vivo* a tím minimalizovat potenciální expozici necílových druhů. Navzdory těmto opatřením však v roce 2023 došlo k nárůstu hlášených případů nežádoucích účinků u psů, který pokračuje i v roce 2024.

Držitel rozhodnutí o registraci zastával názor, že podle farmakovigilančních údajů zřejmě zvýšený počet zpráv o regurgitaci koreluje s nárůstem počtu zpráv o vadách jakosti souvisejících s nedokončeným výdejem tablet, neodráží však skutečný nárůst míry regurgitace, a proto se riziko pro psy v důsledku nedokončeného výdeje tablet nezvýšilo.

Aby doplnil již existující opatření ke zmírnění rizik, navrhl držitel rozhodnutí o registraci zesílit varování na obalu přípravku týkající se expozice necílových druhů, vyrazit další varování týkající se psů na každý jednotlivý válec a prozkoumat možnost začlenit do kapsle hořkou látku, která by odrazovala necílové druhy od konzumace. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž navrhl další celounijní vzdělávací kampaň týkající se likvidace válců inzertu, předcházení expozici necílových druhů a rizik v zemědělských podnicích obecně.

Shrnutí a závěry

Výbor CVMP se domníval, že korelace mezi regurgitací inzertů, u nichž nebyl dokončen výdej tablet, a zvýšeným počtem zpráv o nežádoucích účincích u necílových druhů (psů) od doby, kdy byla zaznamenána vada jakosti, svědčí o zvýšeném riziku intoxikace u jiných zvířat než cílových druhů.

Tvrzení držitele rozhodnutí o registraci, že neexistuje zvýšené riziko pro necílové druhy, neodpovídá dostupným farmakovigilančním údajům. Podle informací poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci se totiž patrně v průběhu roku 2023 zvýšil počet zpráv o regurgitaci nebo pohybu implantátu v souvislosti s nedokončeným výdejem tablet (tj. bolusů obsahujících po 95 dnech tablety monensinu). Navíc, i kdyby se připustilo, že celková četnost regurgitace bolusů se nezvýšila (ale spíše se zvýšila četnost hlášení o regurgitaci v důsledku přítomnosti tablet monensinu), měl výbor za to, že riziko pro necílové druhy v důsledku této vady jakosti vzrostlo z důvodu vyššího počtu hlášených regurgitovaných bolusů obsahujících tablety monensinu.

Výbor konstatoval, že ačkoli držitel rozhodnutí o registraci tvrdí, že provedl určité úpravy výrobních parametrů s cílem řešit zjištěné vady jakosti a tyto úpravy zavedl od března 2022, skutečností zůstává, že počet zpráv o intoxikaci (včetně úmrtí) psů se v roce 2023 zvýšil a tento nárůst pokračuje i v roce 2024 a zprávy se týkají i šarží vyrobených od března 2022, což naznačuje, že zvýšené riziko pro necílové druhy trvá, a to bez ohledu na dosud zavedená opatření ke zmírnění rizik.

Výbor CVMP vzal rovněž na vědomí, že již zavedená opatření k minimalizaci expozice necílových druhů přípravku Kexxtone nebyla schopna uspokojivě řešit riziko nežádoucích účinků u necílových druhů – psů. Pokud jde o návrh držitele rozhodnutí o registraci doplnit stávající varování na obalu přípravku týkající se expozice necílových druhů a vyrazit další varování na každý válec, výbor CVMP měl za to, že tyto návrhy nebudou schopny odpovídajícím způsobem řešit zvýšené riziko, které představují regurgitované bolusy obsahující tablety monensinu. Návrh držitele rozhodnutí o registraci prozkoumat možnost vložení hořké látky do inzertu se považuje za hodný dalšího sledování, nicméně vzhledem

k tomu, že se tato možnost teprve zkoumá, nelze ji v tuto chvíli považovat za odpovídající opatření k řešení zjištěných rizik pro necílové druhy.

3. Aspekty účinnosti

Výše popsané problémy týkající se jakosti vedly k regurgitaci inzertu, který stále obsahoval tablety monensinu, léčená zvířata proto nedostávala plné množství monensinu po plánovanou dobu a došlo tudíž k suboptimálnímu dávkování. V důsledku toho vyvstávají otázky ohledně účinnosti veterinárního léčivého přípravku. V rámci farmakovigilance byly obdrženy zprávy o nedostatečné účinnosti.

Diskuse

Dne 31. ledna 2024 zadal držitel rozhodnutí o registraci do farmakovigilanční databáze signál týkající se posouzení příznaků „nedostatečné účinnosti“ a „regurgitace“ v souvislosti s případy spojenými s nedokončeným výdejem tablet monensinu z inzertu. Zohledněny byly také zprávy o „pohybu implantátu“.

Zpráva týkající se signálů zahrnovala případy hlášené v databázi EudraVigilance Veterinary v průběhu roku 2023 a také kumulativní počet případů od prvního uvedení veterinárního léčivého přípravku na trh. V době od 1. ledna do 31. prosince 2023 bylo hlášeno 81 případů „nedostatečné účinnosti“, 493 případů „pohybu implantátu“ (z nichž 326 souviselo s nedokončeným výdejem tablet) a 338 případů „regurgitace“ (z nichž 236 souviselo s nedokončeným výdejem tablet). Tyto zprávy během roku 2023 představují 65 %, 78 %, resp. 82 % všech dosud zaznamenaných hlášení příslušných příznaků, což naznačuje významný nárůst výskytu těchto zpráv v roce 2023 ve srovnání s předchozími lety.

Během posuzování 8. pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti v roce 2021 projednával držitel rozhodnutí o registraci možnost náhrady materiálu inzertu materiálem s vyšší pevností v tahu. Změna tohoto materiálu byla vyvolána ukončením výroby polypropylenů u dodavatele. Držitel rozhodnutí o registraci však uvedl, že lze očekávat méně případů rozlomení křidélek, a tudíž i omezení výskytu regurgitací, a zavázal se posoudit dopad této změny prostřednictvím dalšího sledování zpráv o případech regurgitace. Vzhledem k tomu, že byla uváděna souvislost regurgitovaných bolusů (s nedokončeným výdejem tablet) s touto vadou jakosti, nebylo jasné, jaký vliv (pokud vůbec nějaký) měla změna materiálu inzertu nebo do jaké míry rozlomená křídélka přispívají k regurgitaci bolusů. Proto byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby v rámci ústního vysvětlení na zasedání výboru CVMP v dubnu 2024 poskytl k této záležitosti aktuální informace. Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že přechod na materiál s vyšší pevností v tahu nekoreluje s žádným trendem výskytu vad přípravku a/nebo případů regurgitace v rámci sledování od zavedení tohoto materiálu v roce 2020.

Vzhledem k povaze tohoto veterinárního léčivého přípravku, tj. inzertu s kontinuálním uvolňováním, vyvolává selhání při plánovaném uvolňování léčivé látky za dobu přibližně 95 dnů obavy, zda léčená zvířata dostávají potřebnou dávku monensinu. Vztah mezi regurgitovanými inzerty s nedokončeným výdejem tablet a nárůstem počtu zpráv o „nedostatečné účinnosti“ od roku 2021 svědčí o zvýšeném riziku nedokončeného a suboptimálního podání dávek, což následně zpochybňuje účinnost veterinárního léčivého přípravku při zamýšleném použití. Po podání veterinárního léčivého přípravku uživatelé očekávají, že přípravek zůstane *in-situ* a bude léčenému zvířeti dodávat monensin po dobu přibližně 95 dnů, čímž se sníží výskyt ketózy v předporodním a poporodním období dojců/jalovic, u nichž se předpokládá vznik ketózy. Nedokončený výdej monensinu v důsledku regurgitace bolusů obsahujících tablety monensinu představuje pro léčená zvířata riziko suboptimálního/nedokončeného podání dávek.

Držitel rozhodnutí o registraci měl za to, že ačkoli se objevila řada zpráv o podezření na nedostatečnou účinnost, jen málo z nich obsahovalo dostatečné informace, které by potvrdily, že se u léčených zvířat vyvinula klinická ketóza, a mnoho zpráv předpokládalo, že nedostatečná účinnost nastala v důsledku

přítomnosti tablet monensinu v regurgitovaných bolusech. Jakkoli výbor uznává, že farmakovigilanční zprávy nemusí vždy obsahovat dostatečné informace k objasnění toho, zda se údajná „nedostatečná účinnost“ potvrdila v praxi, skutečností zůstává, že pokud je bolus regurgitován, zatímco stále obsahuje tablety monensinu, nebyla léčenému zvířeti podána zamýšlená dávka, a proto je množství monensinu, které je léčenému zvířeti podáno, nižší než dávka, na jejímž základě byla prokázána účinnost při udělení registrace. Za těchto okolností nelze předpokládat účinnost veterinárního léčivého přípravku.

V odpovědi na otázky položené v průběhu šetření této vady jakosti poskytl držitel rozhodnutí o registraci tyto informace:

2023	leden až březen		duben až červen		červenec až září		říjen až prosinec		leden až prosinec	
PŘÍZNAK	Počet případů	Nedokončený výdej	Počet případů	Nedokončený výdej	Počet případů	Nedokončený výdej	Počet případů	Nedokončený výdej	Počet případů	Nedokončený výdej
Regurgitace	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Pohyb implantátu	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitace nebo pohyb implantátu	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Vada přípravku*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Podle zadání v systému IRIS		63		77		87		112		339

*Žádné případy s kódem „vada přípravku“ bez jiných příznaků než je pohyb implantátu nebo regurgitace

V této tabulce jsou uvedeny případy „regurgitace“, „pohybu implantátu“ a „vady přípravku“ v souvislosti s nedokončeným výdejem tablet za rok 2023, členěné podle čtvrtletí. Je patrné, že velký počet případů hlášených během roku 2023 s výše uvedenými příznaky vykazuje také problémy s uvolňováním přípravku.

Shrnutí a závěr

Vzhledem k nárůstu počtu farmakovigilančních zpráv svědčících o nedostatečné účinnosti přípravku Kexxtone od doby, kdy byla oznámena vada jakosti, a vzhledem k významnému nárůstu počtu regurgitace bolusů s nedokončeným výdejem tablet v průběhu roku 2023 (který pokračuje i v roce 2024), dospěl výbor CVMP k závěru, že v souvislosti s účinností tohoto veterinárního léčivého přípravku vznikají vážné obavy.

Výbor CVMP zastával názor, že neuvolnění celé zamýšlené dávky monensinu během předpokládaného dávkovacího období (přibližně 95 dnů) zpochybňuje účinnost veterinárního léčivého přípravku. Výbor

rovněž dospěl k závěru, že vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci nemůže zaručit, že zjištěné problémy týkající se jakosti se nevyskytují v šaržích, které jsou v současné době uvedeny na trh, je ohrožena účinnost šarží přípravku Kexxtone, které jsou v současné době na trhu.

Vyhodnocení poměru přínosů a rizik

V rámci tohoto postupu byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby objasnil, zda je poměr přínosů a rizik u přípravku Kexxtone nadále příznivý a zda šarže, které jsou v současné době uváděny na trh a propouštěny na trh, mohou být považovány za rizikové pro zdraví zvířat nebo životní prostředí.

Během ústního vysvětlení, které se konalo v dubnu 2024, držitel rozhodnutí o registraci zdůraznil, že Kexxtone je na trhu jediným veterinárním léčivým přípravkem, který je specificky určen k omezení výskytu ketózy. Výbor se však domníval, že existují i jiná opatření, která mohou ketóze zabránit, jako je zajištění dobrého příjmu krmiva a složení potravy, které poskytuje potřebné živiny v pozdějším období stání nasucho nebo bezprostředně po otelení. Na trhu jsou také k dispozici alternativní přípravky pro prevenci i léčbu ketózy u krav.

Kromě toho je důležité upozornit, že pracovní skupina jednotného kontaktního místa pro nedostatek léčivých přípravků při agentuře EMA posoudila kritičnost potenciálního nedostatku přípravku Kexxtone v Evropské unii. Přestože v pracovní skupině jednotného kontaktního místa nejsou zastoupeny všechny vnitrostátní orgány příslušné pro veterinární léčivé přípravky v EU/EHP (21 vnitrostátních příslušných orgánů), v rámci šetření odpovědělo patnáct vnitrostátních příslušných orgánů a žádný z nich nepovažuje nedostatek tohoto léčivého přípravku za kritický. Kromě toho vnitrostátní příslušné orgány poukázaly na dostupnost alternativních možností zvládnutí ketózy u skotu. Na základě obdržené zpětné vazby byl vyvozen závěr, že nedostatek přípravku Kexxtone by neměl kritický dopad na členské státy EU/EHP.

Po zvážení všech vysvětlení poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci, jak je popsáno ve výše uvedených oddílech, dospěl výbor CVMP k závěru, že zjištěné problémy týkající se jakosti ohrožují účinnost přípravku Kexxtone, neboť snižují možnost, aby léčený skot dostával dávku monensinu, na jejímž základě byla stanovena účinnost při udělení registrace. Tyto problémy týkající se jakosti navíc vedly k expozici necílových druhů léčivé látky monensinu, což pak mělo za následek případy otrav a úmrtí u psů. Celkově dospěl výbor CVMP k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Kexxtone 32,4 g intraruminální inzerť pro kontinuální uvolňování pro skot již není příznivý, dokud nebudou uspokojivě vyřešeny obavy, na které bylo upozorněno v důsledku zjištěných problémů týkajících se jakosti.

Je důležité upozornit, že výbor CVMP v rámci tohoto řízení řádně zvážil návrh držitele rozhodnutí o registraci stáhnout z trhu pouze šarže vyrobené v době od července 2021 do března 2022, dospěl však k závěru, že by to bylo nedostatečné, a to z těchto důvodů:

- Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že hlavní příčinou nedokončeného výdeje tablet je zavedení změny výrobního procesu léčivé látky v květnu 2021. Je-li tvrzení držitele rozhodnutí o registraci ohledně hlavní příčiny správné, nebylo by možné mít jistotu ohledně jakosti propuštěných šarží, dokud nebude změna zrušena.
- Změny výrobního postupu zavedené u konečného přípravku v březnu 2022 a v listopadu 2023 nedostačovaly k vyřešení problému nedokončeného výdeje. To dále potvrzuje i skutečnost, že zprávy o podobných nežádoucích účincích zmiňují nejméně 24 šarží vyrobených v období od března do srpna 2022.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CVMP zvážil postup zahájený podle čl. 130 odst. 4 nařízení (EU) 2019/6 pro přípravek Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot (monensin).
- Výbor CVMP konstatoval, že zjištěné problémy týkající se jakosti přípravku Kexxtone vedly k regurgitaci inzertu, který stále obsahoval tablety monensinu.
- Výbor CVMP přezkoumal všechny dostupné údaje, včetně údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci v písemné formě a v ústním vysvětlení o vadách jakosti přípravku Kexxtone, o možné nedostatečné účinnosti u skotu, o nežádoucích účincích u necílových druhů (psů) a o celkovém poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku.
- Výbor CVMP uvedl, že v současné době neexistuje žádná validovaná metoda, která by dokázala rozlišit mezi šaržemi přijatelné a nepřijatelné jakosti s ohledem na výdej tablet *in vivo*.
- Výbor CVMP konstatoval, že ačkoli byla ve výrobním procesu zavedena určitá nápravná a preventivní opatření, účinnost těchto opatření při řešení otázky nedokončeného výdeje tablet nebyla dostatečně prokázána a není potvrzena vzhledem k pokračujícím farmakovigilančním zprávám týkajícím se šarží vyrobených po zavedení těchto opatření.
- Výbor CVMP rovněž upozornil, že držitel rozhodnutí o registraci dosud nezahájil postupy týkající se změny v souvislosti s provedením některých zjištěných nápravných a preventivních opatření.
- Výbor CVMP měl za to, že důkazy o riziku zvýšené expozice necílových druhů (psů) regurgitovaným inzertům, které stále obsahují nerozpuštěné tablety, vyvolávají vážné obavy týkající se bezpečnosti. Nadále jsou hlášeny závažné nežádoucí účinky u psů, včetně úmrtí. V roce 2023 bylo oznámeno 31 úmrtí psů a v prvních třech měsících roku 2024 devět úmrtí psů.
- Výbor CVMP vzal na vědomí všechna opatření ke zmírnění rizik, který navrhl držitel rozhodnutí o registraci, a dospěl k závěru, že již provedená opatření nebyla schopna uspokojivě řešit riziko nežádoucích účinků u necílových druhů (psů) a že proti tomuto riziku nelze okamžitě zavést další navržená opatření.
- Výbor CVMP zaznamenal nárůst počtu farmakovigilančních zpráv svědčících o nedostatečné účinnosti přípravku Kexxtone a zvýšeném počtu regurgitovaných bolusů obsahujících tablety monensinu. Selhání při řízeném uvolňování tablet z inzertu do ošetřovaného skotu mají negativní dopad na možnost ošetřovaných zvířat obdržet správnou dávku monensinu s ohledem na indikaci veterinárního léčivého přípravku a dobu léčby, jak je stanovena v registraci, což ohrožuje účinnost veterinárního léčivého přípravku.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti dospěl výbor CVMP k závěru, že dokud nebudou uspokojivě vyřešeny obavy, na které bylo upozorněno v důsledku zjištěných problémů týkajících se jakosti, není poměr přínosů a rizik přípravku Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot nadále příznivý.

Výbor CVMP proto doporučil pozastavit registraci přípravku Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Kromě toho, v rámci preventivního opatření, které má zabránit další expozici a tím minimalizovat riziko dalších závažných nežádoucích účinků, se výbor CVMP domníval, že vzhledem k odhadovanému množství veterinárního léčivého přípravku dostupného v distribučním řetězci by měly být z trhu staženy všechny šarže tohoto veterinárního léčivého přípravku na všech úrovních distribučního řetězce – na úrovni velkoobchodu, maloobchodu i uživatelů (veterinárních lékařů/zemědělců).

Výbor CVMP dále doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil plán komunikace zaměřený na konkrétní téma a šířil přímé sdělení odborníkům v oblasti péče o zdraví zvířat s cílem informovat veterinární lékaře a další odborníky v oblasti péče o zdraví zvířat o pozastavení registrace. To je v souladu s pokyny pro správnou veterinární farmakovigilanční praxi¹ a uvedené dokumenty by měly být předloženy výboru CVMP ke schválení na zasedání výboru v květnu 2024.

Aby mohlo být pozastavení registrace přípravku Kexxtone zrušeno, měl by držitel rozhodnutí o registraci uspokojivě splnit níže uvedené podmínky a poskytnout spolehlivé vědecké důkazy o příznivém poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku.

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

Příloha II

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku Kexxtone 32,4 g intraruminální inzert pro kontinuální uvolňování pro skot musí držitel rozhodnutí o registraci předložit spolehlivé vědecké důkazy o příznivém poměru přínosů a rizik tohoto veterinárního léčivého přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci by měl splnit tyto podmínky:

1. měla by být dále potvrzena základní příčina nedokončeného výdeje tablet a měla by být uplatněna náležitá nápravná a preventivní opatření k jejímu odstranění, která by měla zahrnovat alespoň tyto kroky:
 - a. vyvinout rozlišovací metodu pro propouštění konečného přípravku, která bude schopna rozlišit mezi šaržemi přijatelné a nepřijatelné jakosti s ohledem na výdej tablet *in vivo*, a doplnit tuto novou zkoušku do specifikace pro propouštění;
 - b. provádět konkrétní dodatečné kontroly léčivé látky a granulí v průběhu výrobního postupu před tabletováním a jakékoli další kontroly v průběhu výrobního postupu, které jsou určeny jako kritické pro kontrolu výdeje *in vivo*;
 - c. definovat konkrétní změny postupu granulace a upravit kontrolu v průběhu výrobního postupu;
2. přijmout vhodná opatření, která zajistí, že v budoucnu vyrobené válce budou snadno identifikovatelné, a to i v případě, že budou odstraněna obě křídélka;
3. předložit komunikační strategii pro zvýšení povědomí o rizicích, která pro necílové druhy představují regurgitované bolusy obsahující tablety monensinu.

Doporučuje se, aby registrace byla pozastavena, dokud nebudou uspokojivě splněny všechny podmínky. Pro výše uvedené podmínky by měly být předloženy příslušné žádosti o změnu – jsou-li vyžadovány.