

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tal-
awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerħi l-mediċina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat

1. Introduzzjoni

Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerħi l-mediċina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ "Kexxtone") huwa prodott mediċinali veterinarju (VMP) li fih is-sustanza attiva monensina. Dan ġie awtorizzat fl-2013 permezz tal-proċedura ċentralizzata u huwa maħsub għat-tnaqqis fl-inċidenza tal-ketożi fil-baqra tal-ħalib/erħa li tkun waslet biex tildi li hija mistennija li tiżviluppa l-ketożi.

Kexxtone huwa formulazzjoni ta' rilaxx ikkontrollat tal-monensina tas-sodju f'forma ta' pillola li hija magħluqa fi strument tal-għoti tal-polipropilen. Tnax-il pillola jitpoġġew fuq xulxin fil-bittija tal-plastik tal-istrument li huwa mġhammar bi ġwienah tal-plastik ritenuti. Dan it-tip ta' preżentazzjoni għall-ifrat spiss jissejjaħ bolus u din it-terminoloġija tintuża wkoll f'dan id-dokument. Il-bittija tal-plastik għandha orifiċju li permezz tiegħu l-pilloli jiġu esposti għall-umdità fin-nutrijenti kontra d-degradazzjoni fil-kirxa. Ladarba jkunu fin-nutrijenti kontra d-degradazzjoni fil-kirxa, il-pilloli jassorbu l-ilma permezz tal-orifiċju, u jiffurmaw ġell artab li mbagħad jiġi estruż mill-orifiċju permezz ta' molla li tiżgura li l-pilloli jiġu mbuttati lejn l-orifiċju biex jinkiseb rilaxx kontinwu matul il-"perjodu tal-għoti". L-istrument huwa maħsub li jinżamm fin-nutrijenti kontra d-degradazzjoni fil-kirxa għal mill-inqas id-durata tal-perjodu tal-għoti ta' madwar 95 ġurnata; madankollu, jekk il-ġwienah jinqalgħu mill-bittija fin-nutrijenti kontra d-degradazzjoni fil-kirxa, l-istrument jiġi rigurġitat.

Wara nuqqasijiet fil-kwalità ta' Kexxtone li wasslu għal avvenimenti fejn l-istrument ġie rigurġitat waqt li kien għadu fih il-pilloli ta' monensina, u ż-żieda ta' avvenimenti avversi relatati rappurtati fi speċijiet mhux fil-mira (klieb) għal dan il-VMP, inbdiet proċedura ta' difett ta' kwalità. Fi hdan din il-proċedura tqajjem it-tħassib li ġej:

- a) In-nuqqasijiet fir-rilaxx skedat tal-pilloli mill-istrument għall-annimali kkurati jqajmu dubji dwar jekk l-annimali kkurati jirċevux id-doża t-tajba; min-naħa l-oħra, dożaġġ subottimali jista' jqajjem mistoqsijiet dwar l-effikaċja tal-VMP. Rapporti ta' nuqqas ta' effikaċja ġew riċevuti taħt farmakovigilanza.
- b) Ir-rigurġitazzjoni tal-istrument li jkun għad fih pilloli ta' monensina tista' twassal għall-esponiment ta' speċijiet ta' annimali oħrajn għall-VMP. L-imwiet ta' 31 kelb ġew irrappurtati fl-2023 bħala marbuta mal-esponiment tal-klieb għal strumenti rigurġitati ta' Kexxtone.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għall-kummerċjalizzazzjoni (l-MAH) ta' Kexxtone sostna li l-problemi fil-kwalità kienu limitati għal ċerti lottijiet manifatturati fil-"perjodu ta' fokus" (Lulju-Novembru 2021) u indika li żamm 57 lott minn dak il-perjodu. Madankollu, mhuwiex ċar kemm-il-lott immanifatturat matul dak il-perjodu ġie rilaxxat, kif ukoll ir-raġuni għaliex l-MAH iddeċieda li jimblokka biss il-lottijiet immanifatturati matul dak il-perjodu, minkejja l-fatt li l-lottijiet kollha teknikament kienu jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet stabbiliti fl-awtorizzazzjoni ta' tqegħid fis-suq.

Barra minn hekk, l-MAH għamel xi aġġustamenti fil-parametri ta' manifattura tal-prodott lest fil-meded approvati fil-validazzjoni tal-proċess, implimentati f'Marzu 2022 u f'Novembru 2023, biex jindirizzaw id-difetti fil-kwalità identifikati (nuqqasijiet fir-rilaxx skedat tal-pilloli ta' monensina mill-istrument). Konsegwentement, l-ebda applikazzjoni ta' varjazzjoni biex jiġu emendati l-metodi ta' manifattura u ta' kontroll jew l-ispeċifikazzjonijiet attwali ma ġiet ippreżentata mill-MAH għal daww il-bidliet.

Lottijiet oħra minbarra daww manifatturati fi hdan il-perjodu ta' fokus kienu involuti fl-avvenimenti avversi rappurtati marbuta mad-difetti tal-kwalità. Barra minn hekk, l-għadd ta' avvenimenti avversi

rrappurtati (marbuta ma' "rigurgitazzjoni", "çaqliq tal-impjant", "nuqqas ta' effikaċja" jew "difett fil-prodott") żdied matul l-2023 u din it-tendenza kompliet matul l-ewwel xhur tal-2024.

Abbażi ta' dan kollu ta' hawn fuq, il-Kummissjoni Ewropea (KE) qieset li ma kienx jidher plawżibbli li jiġi konkluż li l-aġġustamenti fil-proċess ta' manifattura introdotti f'Marzu 2022 u f'Novembru 2023 rnexxielhom isolvu b'mod sodisfaċenti l-problemi identifikati fil-kwalità.

Għalhekk, fl-14 ta' Marzu 2024, il-KE ppreżentat talba lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Veterinarji (CVMP) biex tinbenda proċedura skont l-Artikolu 130(4) tar-Regolament (UE) 2019/6 għall-VMP awtorizzat ċentralment Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerhi l-mediċina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat.

Is-CVMP intalab jagħti opinjoni xjentifika dwar jekk:

- il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Kexxtone jibqax pożittiv skont it-termini attwali tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inklużi l-aspetti tal-manifattura u l-kontroll li jinsabu fid-dossier;
- il-lottijiet ta' Kexxtone li ġew rilaxxati fis-suq jipprezentawx riskju għas-saħħa tal-annimali jew għall-ambjent u għalhekk jekk l-MAH għandux jiġi ordnat jiġbor lura dawk il-lottijiet;
- l-MAH għandux jimplimenta miżuri/azzjonijiet speċifiċi biex jiżgura l-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Kexxtone. Fl-affermattiv, għandhom jiġu identifikati miżuri/azzjonijiet bħal dawn.

Fid-29 ta' Marzu 2024, l-MAH innotifika lill-Aġenzija li, wara l-proċedura fejn din il-kwistjoni kienet inizjalment qed tiġi vvalutata fi ħdan il-qafas għal difetti fil-kwalità, u sakemm joħroġ ir-riżultat tal-proċedura tal-Artikolu 130(4), huma kienu waqqfu b'mod proattiv it-tqegħid fis-suq ta' Kexxtone fl-UE.

Fi ħdan il-proċedura tal-Artikolu 130(4), l-MAH ġie mistieden jipprovdi spjegazzjoni orali lis-CVMP fis-16 ta' April 2024. Is-CVMP ikkunsidra d-*data* disponibbli kollha pprovduta mill-MAH bil-miktub u fi ħdan l-isjegazzjoni orali. Sommarju tal-aktar informazzjoni rilevanti huwa inkluż hawn taħt.

2. Evalwazzjoni xjentifika

Difetti fil-kwalità għal Kexxtone wasslu għal rigurgitazzjoni tal-istrument waqt li jkun għadu fih pilloli ta' monensina. Min-naħa tagħhom, avvenimenti bħal dawn iqajmu tħassib dwar l-effikaċja fl-ispeċi fil-mira tal-ifrat u l-esponiment ta' speċijiet oħra ta' annimali għall-VMP (ġew irrappurtati avvenimenti avversi fil-klieb, speċi mhux fil-mira).

1. Aspetti tal-kwalità

Inbdiet investigazzjoni li tiffoka fuq il-kwalità tal-lottijiet prodotti bejn Lulju u Novembru 2021 mill-MAH li kkonferma li identifika l-kawża ewlenija potenzjali bħala l-bidliet fil-manifattura.

L-MAH għamel xi aġġustamenti fil-parametri tal-manifattura biex jindirizza d-difetti fil-kwalità identifikati. B'mod partikolari, ġiet implimentata bidla fil-produzzjoni ta' rutina tal-prodott lest f'Marzu 2022, u ġiet introdotta bidla oħra f'Novembru 2023 li huma deskritti hawn taħt.

Madankollu, minkejja l-introduzzjoni ta' dawn il-bidliet fil-proċess, il-lottijiet manifatturati wara Marzu 2022 kienu involuti wkoll fl-avvenimenti avversi rrappurtati. Għalhekk, il-bidliet introdotti s'issa ma kinux effettivi u għadd ta' azzjonijiet korrettivi u preventivi (CAPAs) addizzjonali, li se jeħtieġu varjazzjonijiet fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, ġew proposti mill-MAH fil-kuntest ta' din il-proċedura iżda għadhom ma ġewx implimentati. Dawn huma:

- Ir-registrazzjoni ta' bidliet speċifiċi fil-proċess ta' granulazzjoni.

- L-implimentazzjoni ta' kontrolli addizzjonali speċifiċi matul il-proċess fuq is-sustanza attiva u l-granuli qabel ma l-medicina tiġi ppressata f'pilloli.
- Ir-riverżjoni lura għall-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva preċedenti billi ssir riverżjoni ta' żewġ bidliet li saru fil-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva. Waħda minn dawn il-bidliet ġiet identifikata mill-MAH bħala l-kawża ewlenija tal-għoti mhux komplut tal-pilloli *in-vivo*.
- Iż-żieda tan-numru tal-forma man-naħa ta' fuq tal-bittija biex tittejjeb it-traċċabbiltà u tkun possibbli l-identifikazzjoni tal-lott tal-bittija rigurġitata fin-nuqqas tal-ġwienah tagħha.
- It-titjib tal-forma u d-disinn tal-ġwienah biex jitnaqqsu l-istanzi ta' rigurġitazzjoni.
- L-iżvilupp ta' metodu diskriminatorju għall-prodott lest biex issir distinzjoni bejn lottijiet ta' kwalità aċċettabbli u dawk mhux aċċettabbli.

Diskussjoni

Fil-kuntest ta' din il-proċedura, l-MAH indika li jikkunsidra waħda mill-bidliet introdotti fil-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva f'Mejju 2021 bħala l-kawża ewlenija għad-difett fil-prodott fl-għoti mhux komplut tal-pilloli ("problema identifikati fil-kwalità"). Skont l-MAH, din il-bidla rriżultat f'bidliet fil-proċessi tal-mikronizzazzjoni u l-granulazzjoni ta' Kexxtone.

F'Marzu 2022, saru bidliet fil-konfigurazzjonijiet tat-tagħmir tal-granulatur. F'Novembru 2023 ġiet introdotta bidla oħra fil-proċess tal-granulazzjoni. Dawn il-bidliet ma ġewx sottomessi bħala varjazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq peress li l-MAH ikkunsidra li kienu fi hdan il-meded approvati għall-VMP f'konformità mal-validazzjoni tal-proċess approvat.

Skont l-MAH, il-monitoraġġ tal-proċess qabel u wara l-bidla introdotta fil-proċess tal-granulazzjoni f'Novembru 2023 wera bidliet fil-granuli, li, fil-fehma tal-MAH, itejbu l-kwalità tagħhom u jiżguraw l-għoti tajjeb tal-prodott *in-vivo*. Kontroll addizzjonali matul il-proċess biex tiġi inkluzja speċifikazzjoni għall-granuli huwa wieħed mill-CAPAs proposti mill-MAH.

It-test tal-estrużjoni tal-ġell inkluz fl-ispeċifikazzjoni tar-rilaxx għal Kexxtone issa ntweraw li mhuwiex kapaċi jiddistingwi lottijiet bl-għoti aċċettabbli u mhux aċċettabbli tal-pilloli *in-vivo*. Matul l-ispeġgazzjoni orali, l-MAH impenja ruħu li jiżviluppa metodu diskriminatorju għall-prodott lest biex jiddistingwi bejn lottijiet ta' kwalità aċċettabbli u mhux aċċettabbli. Dan it-test bħalissa qed jiġi żviluppat u ma kienx possibbli għall-MAH li jipprova skeda ta' żmien eżatta għall-finalizzazzjoni tiegħu. Sakemm jiġi żviluppat u validat metodu bħal dan, l-MAH ippropona li jintuza test ieħor biex ibassar l-għoti aċċettabbli tal-pilloli li ntuza matul l-iżvilupp tal-prodott u matul il-bidliet fil-manifattura. Madankollu, il-metodu ma ġiex awtorizzat bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, mhuwiex validat u ma ġew stabbiliti l-ebda kriterji ta' aċċettazzjoni. Il-metodu jintuza biss għal għanijiet komparattivi.

Għal-limiti addizzjonali ta' kontroll matul il-proċess fuq is-sustanza attiva u l-granuli, l-MAH impenja ruħu li jissottometti varjazzjoni.

Il-CAPA proposta għat-titjib fit-traċċabbiltà tal-VMP fil-qasam f'każ ta' rigurġitazzjoni qiegħda tistenna l-implimentazzjoni ta' sistema ta' mmarrar għall-bittija ta' dan l-istrument sabiex l-informazzjoni tinzamm anki jekk iż-żewġ ġwienah jinqalgħu. L-MAH ippropona li jissottometti applikazzjoni għal varjazzjoni.

Il-CAPA proposta għat-titjib fid-disinn tal-ġwienah biex tiżdied id-durabbiltà tagħhom hija proposta bħala miżura ta' mitigazzjoni biex titnaqqas l-inċidenza ta' rigurġitazzjoni. Sottomissjoni ta' varjazzjoni ġiet proposta mill-MAH.

Matul l-ispjegazzjoni orali, l-MAH indika wkoll li bihsiebu jerga' lura immedjatament għall-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva preċedenti u jivvalida mill-ġdid il-proċess tal-manifattura tal-prodott lest. Il-perjodu ta' żmien għal din il-CAPA mhuwix ċar.

Sommarju u konklużjonijiet

Fil-kuntest ta' din il-proċedura, l-MAH indika li jikkunsidra li waħda mill-bidliet introdotti fil-proċess ta' manifattura tas-sustanza attiva f'Mejju 2021 hija l-kawża ewlenija għad-difett fil-prodott fl-għoti mhux komplut. Madankollu, fid-dawl tal-bidliet multipli li seħħew fil-proċess ta' manifattura minn hemm 'il quddiem u l-fatturi multipli li setgħu kkontribwew għall-problemi identifikati fil-kwalità, is-CVMP ikkunsidra li l-MAH għandu jipprovi aktar evidenza biex jikkonferma l-kawża sottostanti tal-għoti mhux komplut tal-pilloli.

Diversi CAPAs ġew proposti mill-MAH biex jiġu indirizzati l-problemi identifikati fil-kwalità u s'issa għadd żgħir biss minnhom ġew implimentati. Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza pprovduta mhijiex biżżejjed biex turi li dawn il-CAPAs jistgħu jindirizzaw il-problemi identifikati fil-kwalità u nnota li lottijiet manifatturati wara l-implimentazzjoni ta' xi wħud minn dawn il-CAPAs kienu s-suġġett ta' rapporti dwar il-farmakovigilanza. Barra minn hekk, l-implimentazzjoni tal-CAPAs proposti tkun teħtieġ valutazzjoni ulterjuri skont proċedura ta' varjazzjoni. Peress li l-CAPAs li jifdal għad iridu jiġu implimentati, is-CVMP ikkunsidra li mhuwix possibbli li tintlaħaq konklużjoni dwar il-kapaċità tagħhom li jiżguraw li jiġu prodotti lottijiet ta' kwalità xierqa.

Il-lottijiet kollha li kienu s-suġġett ta' rapporti ta' avvenimenti avversi għaddew mill-kontrolli kollha ta' matul il-proċess u mit-testijiet kollha tar-rilaxx tal-prodott lest. Dan juri li l-kontrolli fis-seħh mhumix adegwati biex tiġi żgurata l-uniformità ta' karatteristiċi importanti tal-kwalità tal-prodott, li min-naħa tagħha tiżgura li l-VMP ikollu prestazzjoni sodisfaċenti u uniformi fl-użu kliniku.

Il-kontrolli attwali matul il-proċess u l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott mhumix diskriminatorji biżżejjed u attwalment m'hemm l-ebda test disponibbli li se juri l-effikaċja tal-CAPAs jew jiddistingwi bejn lottijiet ta' kwalità aċċettabbli u mhux aċċettabbli fir-rigward tal-għoti tal-pilloli *in-vivo*. Il-proposta tal-MAH li juża b'mod temporanju test mhux invalidat, mingħajr kundizzjonijiet tat-test definiti u kriterji ta' aċċettazzjoni, sakemm jiġi żviluppat u vvalidat metodu diskriminatorju ta' prodott lest, ma titqiesx xierqa biex tikkonferma li l-lottijiet ser ikunu ta' kwalità aċċettabbli.

Barra minn hekk, miżuri oħra ta' mitigazzjoni biex titnaqqas l-inċidenza ta' rigurġitazzjoni u titjieb it-traċċabbiltà huma wkoll pendenti.

2. Aspetti dwar is-sikurezza

Is-sustanza attiva ta' Kexxtone (monensina) hija tossika għall-klieb. L-effetti l-aktar komuni ta' monensina fil-klieb huma anoressija, rimettar, dgħufija fil-muskoli, atassja, paresi/paraliżi progressiva, rikombenza, aritmiji, aċċessjonijiet u mewt. Il-mekkaniżmu eżatt ta' tossiċità fil-klieb mhuwix magħruf.

Ir-rigurġitazzjoni ta' boluses li fihom il-pilloli ta' monensina bħala riżultat ta' dan id-difett fil-kwalità tippreżenta riskju akbar ta' intossikazzjoni għal speċijiet mhux fil-mira (b'mod partikolari l-klieb). Din iż-żieda fir-riskju tidher li hija kkonfermata miż-żieda fir-rappurtar ta' avvenimenti avversi (inklużi l-fatalitajiet) fil-klieb 2023/2024 (abbażi tad-*data* fil-maħżen virtwali tad-*data*), marbuta mal-esponiment tal-klieb għal strumenti rigurġitati ta' Kexxtone.

Diskussjoni

F'Awwissu 2022, l-MAH issottometta sinjal fil-baži tad-*data* dwar il-Farmakovigilanza, u rrapporta 21 każ (inklużi 8 imwiet) fil-klieb matul il-perjodu mill-1 ta' Awwissu 2020 sal-15 ta' Ġunju 2022. F'dan

il-perjodu, is-sinjali kliniċi għall-klieb kienu żieda fl-enzimi tal-fwied, paresi u kollass. Il-konklużjoni tal-MAH kienet li jtkompla l-monitoraġġ tal-esponiment tal-klieb.

L-aħħar sottomissjoni tas-sinjal għall-baži tad-*data* dwar il-Farmakovigilanza kienet fil-31 ta' Jannar 2024, iżda ma ssemma l-ebda esponiment għall-klieb. Madankollu, 54 każ ġdid dwar l-intossikazzjoni fil-klieb ġew riċevuti bejn Jannar 2023 u Marzu 2024 (47 minnhom fl-2023), skont l-analiżi tal-maħżen virtwali tad-*data*. Dawn il-każijiet li waslu fl-2023 u fl-ewwel xhur tal-2024 iddikjaraw li l-klieb kielu ammont mhux magħruf ta' monensina, u kienu jinvolvu 40 mewta fil-klieb.

Is-CVMP innota l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji eżistenti: twissijiet fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif; programmi edukattivi u materjali għall-veterinarji u l-bdiewa fil-pajjiżi tal-UE; deskrizzjoni imbuzzata tas-sustanza attiva monensina fuq l-istrument; titjib kontinwu u kontroll tad-disinn tal-istrument u l-proprietajiet tiegħu sabiex tiġi minimizzata r-rigurġitazzjoni relatata mal-falliment tal-istrument; żvilupp ta' metodu attiv għal metodu diskriminatorju tal-prodott lest biex jiġi żgurat l-ġhoti xieraq tal-pilloli *in-vivo* u b'hekk jitnaqqas l-esponiment potenzjali għal speċijiet mhux fil-mira. Madankollu, minkejja dawk il-miżuri kien hemm żieda fil-każijiet irrappurtati ta' avvenimenti avversi fil-klieb fl-2023 li jkomplu fl-2024.

L-MAH kien tal-fehma li d-*data* dwar il-farmakovigilanza tindika li ż-żieda fir-rappurtar ta' rigurġitazzjoni hija korrelata maż-żieda fir-rapporti dwar id-difetti fil-kwalità tal-ġhoti mhux komplut tal-pilloli iżda mhijiex tirrifletti żieda attwali fir-rata ta' rigurġitazzjoni u għalhekk ir-riskju għall-klieb ma żdiedx bħala riżultat tal-ġhoti mhux komplut tal-pilloli.

Sabiex jissupplimenta l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskji diġà eżistenti, l-MAH ippropona li jżid it-twissijiet fuq it-tikketta tal-imballaġġ tal-prodott rigward l-esponiment għal speċijiet mhux fil-mira, li jagħmel b'imbuzzar twissija addizzjonali għall-klieb fuq kull bittija individwali u jesplora l-possibbiltà li jinkorpora sustanza kimika morra fil-kapsula biex jiskoraġġixxi l-konsum minn speċijiet mhux fil-mira. L-MAH ippropona wkoll kampanja ta' edukazzjoni addizzjonali madwar l-UE kollha dwar ir-rimi tal-bittija u l-evitar tal-esponiment tal-ispeċijiet mhux fil-mira u l-perikli tal-farm b'mod ġenerali.

Sommarju u konklużjonijiet

Is-CVMP ikkunsidra li l-korrelazzjoni bejn l-istrumenti rigurġitati bl-ġhoti mhux komplut tal-pilloli u ż-żieda fir-rapportar ta' avvenimenti avversi fi speċijiet mhux fil-mira (kleb) minn mindu d-difett fil-kwalità ġie rreġistrat kienet indikattiva ta' riskju akbar ta' intossikazzjoni għal annimali oħra minbarra l-ispeċijiet fil-mira.

Id-dikjarazzjoni tal-MAH li ma hemm l-ebda riskju miżjud għal speċijiet mhux fil-mira mhijiex konsistenti mad-*data* dwar il-farmakovigilanza disponibbli. Tabilhaqq, skont l-informazzjoni pprovduta mill-MAH, l-għadd ta' rapporti ta' rigurġitazzjoni jew ċaqliq tal-impjant assoċjati mal-ġhoti mhux komplut tal-pilloli (jiġifieri, boluses li fihom pilloli ta' monensina wara 95 ġurnata) jidher li żdied matul l-2023. Barra minn hekk, anki jekk ġie aċċettat li l-frekwenza ġenerali tar-rigurġitazzjoni tal-boluses ma żdiedx (iżda minflok ir-rapportar tagħhom, minhabba l-preżenza tal-pilloli ta' monensina), ġie kkunsidrat li r-riskju għall-ispeċijiet mhux fil-mira żdied bħala riżultat ta' dan id-difett fil-kwalità minhabba l-għadd oġġettiv ta' boluses rigurġitati li fihom il-pilloli ta' monensina rrappurtati.

Il-Kumitat innota li għalkemm l-MAH iddikjara li għamel xi aġġustamenti fil-parametri tal-manifattura biex jindirizza d-difetti fil-kwalità identifikati u implimenta dawn l-aġġustamenti minn Marzu 2022, jibqa' l-fatt li r-rapportar tal-intossikazzjoni (inklużi l-imwiet) fil-klieb żdied fl-2023 u jkompli fl-2024, u jinkludi lottijiet manifatturati minn Marzu 2022, li jissuggerixxi li għad hemm riskju akbar għall-ispeċijiet mhux fil-mira, minkejja l-miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju implimentati sal-lum.

Is-CVMP innota wkoll li l-miżuri diġà implimentati biex jimminimizzaw l-esponiment tal-ispeċijiet mhux fil-mira għal Kexxtone ma setgħux jindirizzaw b'mod sodisfaċenti r-riskju ta' avvenimenti avversi fil-

klieb, speċi mhux fil-mira. Fir-rigward tal-proposta tal-MAH li jiġu ssupplimentati t-twissijiet eżistenti bit-tikketta tal-mitigazzjoni tar-riskji fuq l-imballaġ tal-prodott rigward l-esponiment għal speċijiet mhux fil-mira u li jkun hemm imbuzzar ta' twissija addizzjonali fuq kull bittija, is-CVMP ikkunsidra li dawn ma jkunux jistgħu jindirizzaw b'mod adegwat iż-żieda fir-riskju ppreżentat mill-boluses rigurġitati li fihom il-pilloli ta' monensina. Il-proposta tal-MAH li jesplora l-possibbiltà li tiġi inkorporata sustanza kimika morra fl-istrument titqies li jisthoqqilha tiġi segwita; madankollu, peress li din għadha qed tiġi esplorat biss, ma tistax tiġi kkunsidrata f'dan l-istadju bħala miżura adegwata biex tindirizza r-riskji identifikati għal speċijiet mhux fil-mira.

3. Aspetti dwar l-effikaċja

Il-problemi identifikati fil-kwalità diskussi hawn fuq wasslu għal rigurġitazzjoni tal-istrument meta kien għad fih pilloli ta' monensina li twassal biex l-annimali kkurati ma jirċevux l-ammont sħiħ ta' monensina għad-durata maħsuba, għalhekk f'dożaġġ subottimali. Bħala konsegwenza, dan iqajjem mistoqsijiet dwar l-effikaċja tal-VMP. Rapporti ta' nuqqas ta' effikaċja ġew riċevuti taħt farmakoviġilanza.

Diskussjoni

L-MAH issottometta sinjal lill-baži tad-*data* dwar il-Farmakoviġilanza fil-31 ta' Jannar 2024 fejn evalwa sinjali ta' "nuqqas ta' effikaċja" u "rigurġitazzjoni" fir-rigward ta' każijiet assoċjati mal-għoti mhux komplut tal-pilloli tal-monensina mill-istrument. Ir-rapporti ta' "ċaqliq tal-impjant" ġew ikkunsidrati wkoll.

Ir-rapport tas-sinjali inkluda l-każijiet irrappurtati f'EudraVigilance Veterinary matul is-sena 2023 u wkoll l-għadd kumulattiv ta' każijiet mill-ewwel tkegħid fis-suq tal-VMP. Mill-1 ta' Jannar sal-31 ta' Dicembru 2023, ġew irrappurtati 81 każ ta' "nuqqas ta' effikaċja", 493 każ ta' "ċaqliq tal-impjant" (li 326 minnhom kienu assoċjati mal-għoti mhux komplut tal-pilloli) u 338 każ ta' "rigurġitazzjoni" (li 236 minnhom kienu assoċjati mal-għoti mhux komplut tal-pilloli). Dawn ir-rapporti matul l-2023 jammontaw għal 65 %, 78 % u 82 %, rispettivament, tar-rapporti kollha għas-sinjali rispettivi rreġistrati sal-lum, li jissuġġerixxu żieda sinifikanti fl-inċidenza ta' rapporti bħal dawn fl-2023 meta mqabbla mas-snin preċedenti.

Matul il-valutazzjoni tat-8 PSUR fl-2021, l-MAH iddiskuta s-sostituzzjoni tal-materjal tal-istrument b'materjal li huwa aktar reżistenti għat-tkissir. Il-bidla ta' dan il-materjal kienet dovuta għat-twaqqif tal-manifattura tal-polipropilen mill-fornitur. Madankollu, l-MAH iddikjara li huwa mistenni tnaqqis fil-ksur tal-ġwienaħ, u għalhekk tnaqqis fl-inċidenza ta' rigurġitazzjonijiet, u l-MAH impenja ruħu li jivvaluta l-impatt ta' din il-bidla billi jkompli jissorvelja rapporti ta' rigurġitazzjoni. Minhabba li l-boluses rigurġitati (bl-għoti tal-pilloli mhux komplut) ġew irrappurtati bħala assoċjati ma' dan id-difett fil-kwalità, ma kienx ċar dwar l-impatt (jekk kien hemm) li l-bidla fil-materjal tal-istrument kellha, jew il-punt sa fejn il-ġwienaħ imkissra jikkontribwixxu għar-rigurġitazzjoni tal-boluses. Għalhekk, l-MAH intalab jipprovdi aġġornament dwar din il-kwistjoni fl-ispejgazzjoni orali fil-laqgħa tas-CVMP f'April 2024. L-MAH ikkonferma li l-bidla għal materjal aktar reżistenti għat-tkissir ma kellux korrelazzjoni ma' xi xejra fid-difetti fil-prodott u/jew fl-avvenimenti ta' rigurġitazzjoni, kif immonitorjat mill-implimentazzjoni tiegħu fl-2020.

Minhabba n-natura ta' dan il-VMP, jiġifieri strument ta' rilaxx kontinwu, in-nuqqas ta' rilaxx tas-sustanza attiva kif maħsuba fuq perjodu ta' madwar 95 gurnata iqajjem tħassib dwar jekk l-annimali kkurati jirċevux id-doża meħtieġa ta' monensina. Ir-relazzjoni bejn strumenti rigurġitati bl-għoti mhux komplut tal-pilloli u rappurtar miżjud ta' "nuqqas ta' effikaċja" mill-2021 hija indikattiva ta' riskju miżjud ta' għoti ta' doża mhux kompluta u subottimali, u min-naħa tagħha titfa' dubji fuq l-effikaċja tal-VMP għall-użu maħsub. Wara li jkun ngħataw il-VMP, l-utenti se jistennew li l-prodott jibqa' *in-situ*

u jwassal monensina lill-annimal ikkurat għal madwar 95 ġurnata, u b'hekk titnaqqas l-incidenza ta' ketozi f'baqar tal-ħalib u erieħ li jkunu waslu biex jildu li huma mistennija li jiżviluppaw ketozi. L-ġhoti mhux komplut tal-monensina minħabba r-rigurġitazzjoni ta' boluses li fihom pilloli ta' monensina b'mod inerenti jippreżenta riskju għall-annimali kkurati f'termini tal-ġhoti ta' doża subottimali/mhux kompluta.

L-MAH ikkunsidra li, għalkemm kien hemm għadd ta' rapporti ta' nuqqas suspettat ta' effikaċja, ftit kienu jinkludu informazzjoni adegwata biex jiġi kkonfermat li l-ketozi klinika kienet żviluppat fl-annimali kkurati u ħafna rapporti assumew li kien hemm nuqqas ta' effikaċja minħabba l-preżenza ta' pilloli ta' monensina f'boluses rigurġitati. Filwaqt li jiġi rikonoxxut li r-rapporti ta' farmakovigilanza mhux dejjem jista' jkun fihom biżżejjed informazzjoni biex jiġi ċċarat jekk in-"nuqqas ta' effikaċja" rrappurtat ġiex ikkonfermat fil-prattika, jibqa' l-fatt li, fejn il-bolus jiġi rigurġitat waqt li jkun għadu fih pilloli ta' monensina, id-doża maħsuba ma tkunx ingħatat lill-annimal ikkurat u għalhekk l-ammont ta' monensina li jingħata lill-annimal ikkurat ikun inqas mid-doża li abbażi tagħha ntweriet l-effikaċja meta ngħatat l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. F'dawn iċ-ċirkustanzi, wieħed ma jistax jassumi l-effikaċja tal-VMP.

Bi tweġiba għall-mistoqsijiet li saru matul l-investigazzjoni ta' dan id-difett fil-kwalità, l-MAH ipprova l-informazzjoni li ġejja:

2023	Jan-Mar		Apr-Ġun		Lul-Sep		Ott-Diċ		Jan-Diċ	
SINJAL	Għadd ta' każijiet	L-ġhoti mhux kompluti	Għadd ta' każijiet	L-ġhoti mhux kompluti	Għadd ta' każijiet	L-ġhoti mhux kompluti	Għadd ta' każijiet	L-ġhoti mhux kompluti	Għadd ta' każijiet	L-ġhoti mhux kompluti
Rigurġitazzjoni	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Ĉaqliq tal-impjant	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Rigurġitazzjoni jew Ĉaqliq tal-impjant	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Difett fil-prodott*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Kif ippreżentat fl-IRIS		63		77		87		112		339

*L-ebda każ ma ġie kkodifikat għal Difett fil-prodott mingħajr sinjal ieħor Ĉaqliq tal-impjant jew Rigurġitazzjoni

Din it-tabella turi l-każijiet ta' "rigurġitazzjoni", "Ĉaqliq tal-impjant" u "difett fil-prodott" fir-rigward tal-kwistjoni tal-ġhoti mhux komplut tal-pilloli għas-sena 2023, separati fi trimestri. Wieħed jista' jara li għadd kbir ta' każijiet irrappurtati matul l-2023 bis-sinjali msemija hawn fuq juru wkoll problemi ta' rilaxx tal-prodott.

Sommarju u konkluzjoni

Minħabba ż-żieda fir-rapporti ta' farmakovigilanza li jappoġġa n-nuqqas ta' effikaċja ta' Kexxtone minn mindu ġie rrappurtat id-difett fil-kwalità, u ż-żieda sinifikanti fir-rigurġitazzjoni ta' boluses bl-ġhoti mhux komplut tal-pilloli matul l-2023 (u li tkompli fl-2024), is-CVMP ikkonkluda li hemm tħassib serju fir-rigward tal-effikaċja ta' dan il-VMP.

Is-CVMP ikkunsidra li n-nuqqas ta' rilaxx tad-doża maħsuba kollha ta' monensina matul il-perjodu ta' dożaġġ antiċipat (madwar 95 ġurnata) ipoġġi f'dubju l-effikaċja tal-VMP. Il-Kumitat ikkonkluda wkoll li, peress li l-MAH ma jistax jiggarrantixxi li l-problemi identifikati fil-kwalità mhumiex preżenti fil-lottijiet li attwalment jinsabu fis-suq, l-effikaċja tal-lottijiet ta' Kexxtone li bħalissa huma mqiegħda fis-suq hija compromessa.

Valutazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Fi ħdan din il-proċedura, l-MAH intalab jiċċara jekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Kexxtone għadux pożittiv u jekk il-lottijiet li bħalissa huma mqiegħda fis-suq u li qed jiġu rilaxxati fis-suq jistgħux jiġu kkunsidrati li jipprezentaw riskju għas-saħħa tal-annimali jew għall-ambjent.

Waq t-ispjegazzjoni orali li saret f'April 2024, l-MAH indika li Kexxtone huwa l-uniku VMP imqiegħed fis-suq speċifikament indikat għat-tnaqqis fl-inċidenza ta' ketozi. Madankollu, il-Kumitat ikkunsidra li hemm miżuri oħra għall-prevenzjoni tal-ketozi, bħall-iżgurar ta' teħid ta' għalf tajjeb u dieti li jipprovdu n-nutrijenti meħtieġa matul il-perjodu tard ta' tnixxif jew eżatt wara t-twellid. Hemm ukoll alternattivi fis-suq kemm għall-prevenzjoni kif ukoll għat-trattament ta' ketozi fil-baqra.

Barra minn hekk, huwa importanti li jiġi nnotat li l-Grupp ta' Hídma tal-Punti Uniċi ta' Kuntatt għan-Nuqqasijiet ta' Medicina (SPOC) fl-EMA vvaluta l-kritikalità tan-nuqqas potenzjali ta' Kexxtone fl-Unjoni Ewropea. Għalkemm mhux l-NCAs kollha tal-UE/ŻEE għall-medicini veterinarji huma rrappreżentati fil-grupp ta' hídma tal-ISPOC WP (21 Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCAs)), 15-il NCA irrispondew għall-istħarriġ u l-ebda waħda minnhom ma jikkunsidra n-nuqqas ta' dan il-VMP bħala kritiku. Barra minn hekk, huma indikaw id-disponibbiltà ta' alternattivi għall-ġestjoni tal-ketozi fl-ifrat. Abbażi tal-feedback li nġhata, ġie kkunsidrat li ma jkunx hemm impatt kritiku fuq l-Istati Membri tal-UE/taż-ŻEE f'każ li jkun hemm nuqqas ta' Kexxtone.

Wara li kkunsidra l-kjarifiki kollha pprovduti mill-MAH kif deskritt fit-taqsimiet ta' hawn fuq, is-CVMP ikkonkluda li l-problemi identifikati fil-kwalità jikkompromettu l-effikaċja ta' Kexxtone billi jfixxlu l-kapaċità tal-ifrat ikkurat li jirċievi d-dożaġġ ta' monensina li abbażi tiegħu ġiet stabbilita l-effikaċja meta nġhatat l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Barra minn hekk, daww il-problemi fil-kwalità wasslu għall-esponiment ta' speċijiet mhux fil-mira għas-sustanza attiva monensina, li min-naħa tiegħu wassal għal tossicitajiet u riżultati fatali fil-klieb. B'mod ġenerali, is-CVMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerħi l-medicina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat m'għadux pożittiv sakemm it-tħassib enfasizzat bħala riżultat tal-problemi identifikati fil-kwalità ma jkunx ġie indirizzat b'mod sodisfaċenti.

Huwa importanti li jiġi nnotat li s-CVMP ikkunsidra kif xieraq il-proposta tal-MAH fil-kuntest ta' din il-proċedura li jiġbor lura biss il-lottijiet manifatturati bejn Lulju 2021 u Marzu 2022 iżda kkonkluda li dan ma jkunx biżżejjed għar-raġunijiet li ġejjin:

- L-MAH indika li l-implimentazzjoni tal-bidla fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva f'Mejju 2021 hija l-kawża ewlenija għall-ġhoti mhux komplut tal-pilloli. Jekk il-propożizzjoni tal-MAH fir-rigward tal-kawża ewlenija tkun korretta, ma jkunx possibbli li jkun hemm fiduċja dwar il-kwalità tal-lottijiet rilaxxati sakemm ma l-bidla titreġġa lura.
- Il-bidliet fil-manifattura introdotti fil-prodott lest f'Marzu 2022 u f'Novembru 2023 ma kinux biżżejjed biex jindirizzaw il-problema tal-ġhoti mhux komplut. Dan huwa kkonfermat ukoll mill-fatt li mill-inqas 24 lott manifatturati bejn Marzu u Awwissu 2022 huma involuti f'avvenimenti avversi simili rrapportati.

Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Is-CVMP ikkunsidra l-proċedura mibdija skont l-Artikolu 130(4) tar-Regolament (UE) 2019/6 għal Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerġi l-medicina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat (monensina).
- Is-CVMP innota li l-problemi identifikati fil-kwalità għal Kexxtone jwasslu għar-rigurġitazzjoni tal-istrument waqt li jkun għadu fih pilloli tal-monensina.
- Is-CVMP irrieżamina t-totalità tad-*data* disponibbli, inkluż id-*data* pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u fi spjegazzjoni orali dwar in-nuqqasijiet fil-kwalità ta' Kexxtone, dwar in-nuqqas potenzjali ta' effikaċja fl-ifrat, dwar avvenimenti avversi fil-klieb, speċi mhux fil-mira, u dwar il-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-VMP.
- Is-CVMP innota li bħalissa ma hemm l-ebda metodu vvalidat li jista' jiddistingwi bejn lottijiet ta' kwalità aċċettabbli u mhux aċċettabbli fir-rigward tal-għoti tal-pilloli *in-vivo*.
- Is-CVMP innota li filwaqt li ġew implimentati xi azzjonijiet korrettivi u preventivi (CAPAs) fil-proċess tal-manifattura, l-effikaċja ta' dawn il-miżuri fl-indirizzar tal-għoti mhux komplut tal-pilloli ma ntwerietx b'mod adegwat u mhijiex evidenti minħabba r-rapporti kontinwi ta' farmakoviġilanza għal-lottijiet manifatturati wara l-implimentazzjoni tagħhom.
- Is-CVMP innota wkoll li l-proċeduri ta' varjazzjoni għall-implimentazzjoni ta' xi wħud mill-CAPAs identifikati għadhom ma nbdewx mill-MAH.
- Is-CVMP ikkunsidra li l-evidenza dwar ir-riskju ta' zieda fl-esponiment tal-klieb, speċi mhux fil-mira, għal strumenti rigurġitati li għad fihom pilloli mhux maħlula qajmet tħassib serju dwar is-sikurezza. Avvenimenti avversi serji fil-klieb, inklużi l-fatalitajiet, għadhom jiġu rrappurtati. Fl-2023, ġew irrappurtati wiehed u tletin mewta fil-klieb u fl-ewwel 3 xhur tal-2024, ġew irrappurtati disat imwiet fil-klieb.
- Is-CVMP innota l-miżuri kollha ta' mitigazzjoni tar-riskji proposti mill-MAH u kkonkluda li l-miżuri diġà implimentati ma kinux kapaci jindirizzaw b'mod sodisfaċenti r-riskju ta' avvenimenti avversi fil-klieb, speċi mhux fil-mira, u l-miżuri addizzjonali proposti ma jistgħux jiġu implimentati immedjatament kontra dan ir-riskju.
- Is-CVMP innota zieda fir-rapporti ta' farmakoviġilanza li jappoġġaw in-nuqqas ta' effikaċja ta' Kexxtone u zieda fl-għadd ta' boluses rigurġitati li fihom pilloli tall-monensina. Fallimenti fir-rilaxx skedat tal-pilloli mill-istrument lill-bhejjem tal-ifrat ikkurati għandhom impatt negattiv fuq il-kapaċità tal-annimali kkurati li jirċievu d-doża t-tajba ta' monensina fir-rigward tal-indikazzjoni tal-VMP u l-perjodu ta' trattament kif previst fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u dan jikkomprometti l-effikaċja tal-VMP.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, is-CVMP ikkonkluda li, sakemm it-tħassib enfasizzat bħala riżultat tal-problemi identifikati fil-kwalità identifikati jiġi indirizzat b'mod sodisfaċenti, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerġi l-medicina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat ma għadux pożittiv.

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Barra minn hekk, bħala miżura ta' prekawzjoni biex jiġi evitat aktar esponiment u b'hekk jiġi minimizzat ir-riskju ta' aktar avvenimenti avversi serji, is-CVMP ikkunsidra li fid-dawl tal-ammont stmat ta' prodott medicinali veterinarju disponibbli fil-katina tad-distribuzzjoni, il-lottijiet kollha ta' dan

il-VMP jenġtiegħ li jingabru lura mis-suq fil-livelli kollha tal-katina tad-distribuzzjoni - bl-ingrossa, bl-imnut u tal-utent (veterinarji/bdiewa).

Barra minn hekk, is-CVMP irrakkomanda li l-MAH għandu jippreżenta pjan ta' komunikazzjoni speċifiku għas-sugġett u komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa tal-annimali li tinxtered u tinforma lill-veterinarji u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa tal-annimali dwar is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Dan huwa konformi mal-gwida dwar il-prattika ta' farmakovigilanza tajba veterinarja¹ u d-dokumenti għandhom jiġu ppreżentati lis-CVMP għall-adozzjoni matul il-laqgħa tas-CVMP ta' Mejju 2024.

Sabiex tkun tista' titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Kexxtone, l-MAH għandu jindirizza b'mod sodisfaċenti l-kundizzjonijiet dettaljati hawn taħt u jipprovdi evidenza xjentifika robusta dwar bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-VMP.

¹ Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-on-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-veterinary-pharmacovigilance-communication_en.pdf))

Anness II

Kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Sabiex tkun tista' titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Kexxtone 32.4 g strument li bla waqfien jerfhi l-medicina fil-kirxa ta' bhima li tixtarr għall-ifrat, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprovi evidenza xjentifika robusta dwar bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-prodott mediċinali veterinarju.

Il-kundizzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu ssodisfati mill-MAH:

1. il-kawża sottostanti tal-għoti mhux komplut tal-pilloli għandha tkompli tiġi kkonfermata u għandhom jiġu applikati azzjonijiet korrettivi u preventivi (CAPAs) xierqa biex jindirizzawha, li għandhom jinkludu mill-inqas dan li ġej:
 - a. l-iżvilupp ta' metodu diskriminatorju għar-rilaxx tal-prodott lest li jista' jiddistingwi bejn lottijiet ta' kwalità aċċettabbli u mhux aċċettabbli fir-rigward tal-għoti tal-pilloli *in-vivo* u ż-zieda ta' dan it-test ġdid mal-ispeċifikazzjoni tar-rilaxx.
 - b. l-implimentazzjoni ta' kontrolli speċifiċi addizzjonali matul il-proċess fuq is-sustanza attiva u l-granuli qabel ma l-medicina tiġi ppressata f'pilloli u kwalunkwe kontroll ieħor tal-proċess identifikat bħala kritiku għall-kontroll tal-għoti *in-vivo*.
 - c. id-definizzjoni ta' bidliet speċifiċi matul il-proċess ta' granulazzjoni u l-aġġustament tal-kontroll matul il-proċess.
2. it-teħid ta' miżuri xierqa biex jiġi żgurat li l-bittiji manifatturati fil-futur ikunu jistgħu jiġu identifikati faċilment, anke jekk jitneħħew iż-żewġ ġwienah.
3. il-preżentazzjoni ta' strateġija ta' komunikazzjoni biex tiżdied is-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskji li jinholqu għal speċijiet mhux fil-mira minn boluses rigurġitati li fihom il-pilloli tal-monensina.

Huwa rrakkomandat li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tiġi sospiża sakemm il-kundizzjonijiet kollha jiġu indirizzati b'mod sodisfaċenti. Għandha/Għandhom tiġi/jiġu ppreżentata/i applikazzjoni(jiet) ta' varjazzjoni rilevanti għall-kundizzjonijiet imsemmija hawn fuq - fejn meħtieġ.