

Príloha I

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok

1. Úvod

Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok (ďalej len „Kexxtone“) je veterinárny liek obsahujúci účinnú látku monenzín. Bol povolený v roku 2013 prostredníctvom centralizovaného postupu a je určený na zníženie výskytu ketózy u dojníc v období okolo pôrodu/jalovic, u ktorých sa očakáva, že dostanú ketózu.

Kexxtone je liek s riadeným uvoľňovaním sodnej soli monenzínu vo forme tabliet, ktoré sú uzavreté v polypropylénovej podávacej pomôcke. Dvanásť tabliet je uložených v plastovom tubuse pomôcky, ktorý je vybavený pridržiavacími plastovými krídlami. Tento typ podávania pre hovädzí dobytok sa často označuje ako bolus a táto terminológia sa používa aj v tomto dokumente. Plastový tubus má otvor, cez ktorý sú tablety vystavené vlhkosti v bachore. Keď sa tablety dostanú do bachora, absorbujú vodu cez otvor a vytvoria mäkký gél, ktorý sa potom vytláča cez otvor pôsobením pružiny, ktorá zabezpečuje, že tablety sú tlačené k otvoru, aby sa dosiahlo nepretržité uvoľňovanie počas obdobia tzv. uvoľňovania lieku. Pomôcka má zostať v bachore aspoň počas približne 95-dňového obdobia uvoľňovania; ak sa však krídla v bachore odlepia od tubusu, pomôcka je vyvrhnutá.

V dôsledku nedostatkov v kvalite lieku Kexxtone, ktoré viedli k vyvrhnutiu pomôcky, zatiaľ čo stále obsahovala tablety monenzínu, a zvýšeného počtu súvisiacich nežiaducich udalostí hlásených u necieľových druhov (psov) pre tento veterinárny liek, sa začal postup týkajúci sa chyby v kvalite. V rámci tohto postupu boli vznesené tieto výhrady:

- a) Zlyhania pri plánovanom uvoľňovaní tabliet z pomôcky do organizmu liečených zvierat vyvolávajú pochybnosti o tom, či liečené zvieratá dostávajú správnu dávku; suboptimálne dávkovanie by zase mohlo vyvolať pochybnosti o účinnosti veterinárneho lieku. V rámci farmakovigilancie boli prijaté hlásenia o nedostatočnej účinnosti.
- b) Vyvrhnutie pomôcok, ktoré ešte obsahujú tablety monenzínu, môže viesť k vystaveniu iných druhov zvierat veterinárnemu lieku. V roku 2023 bolo hlásené úmrtie 31 psov v súvislosti s vystavením psov vyvrhnutým pomôckam Kexxtone.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii pre liek Kexxtone tvrdil, že problémy s kvalitou sa týkali len určitých šarží vyrobených v sledovanom období (júl – november 2021) a uviedol, že z tohto obdobia zadržal 57 šarží. Nie je však jasné, koľko šarží vyrobených počas tohto obdobia bolo uvoľnených, ani dôvod, prečo sa držiteľ rozhodnutia o registrácii rozhodol zablokovať len šarže vyrobené počas tohto obdobia napriek tomu, že všetky šarže technicky spĺňali špecifikácie stanovené v rozhodnutí o registrácii.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii okrem toho vykonal určité úpravy výrobných parametrov hotového výrobku v rámci rozsahov schválených vo validácii procesu, ktoré boli realizované v marci 2022 a novembri 2023, s cieľom odstrániť zistené chyby v kvalite (poruchy pri plánovanom uvoľňovaní tabliet monenzínu z pomôcky). Držiteľ rozhodnutia o registrácii preto nepredložil žiadnu žiadosť (žiadosti) o zmenu výrobných a kontrolných metód alebo aktuálnych špecifikácií v súvislosti s týmito zmenami.

Hlásené nežiaduce udalosti súvisiace s chybami v kvalite sa týkali iných šarží ako boli šarže vyrobené v sledovanom období. Okrem toho sa v priebehu roka 2023 zvýšil počet hlásených nežiaducich udalostí (súvisiacich s „vyvrhnutím“, „pohybom implantátu“, „nedostatočnou účinnosťou“ alebo „chybou výrobku“) a tento trend pokračoval aj v prvých mesiacoch roka 2024.

Na základe všetkých uvedených skutočností Európska komisia (EK) usúdila, že sa nezdá byť pravdepodobné, že by sa úpravami výrobného procesu zavedenými v marci 2022 a novembri 2023 podarilo uspokojivo vyriešiť zistené problémy s kvalitou.

EK preto 14. marca 2024 predložila Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) žiadosť o začatie postupu podľa článku 130 ods. 4 nariadenia (EÚ) 2019/6 pre centrálne povolený veterinárny liek, intraruminálnu pomôcku Kexxtone 32,4 g s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby poskytol vedecké stanovisko k tomu, či:

- je pomer prínosu a rizík lieku Kexxtone naďalej pozitívny podľa súčasných podmienok povolenia na uvedenie na trh vrátane aspektov výroby a kontroly obsiahnutých v dokumentácii;
- predstavujú šarže lieku Kexxtone, ktoré boli uvedené na trh, riziko pre zdravie zvierat alebo životné prostredie, a či by sa teda malo nariadiť, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh stiahol tieto šarže;
- má držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaviesť konkrétne opatrenia/činnosti na zabezpečenie pozitívneho pomeru prínosu a rizík lieku Kexxtone. V kladnom prípade sa takéto opatrenia/činnosti majú určiť.

Dňa 29. marca 2024 držiteľ rozhodnutia o registrácii oznámil agentúre, že na základe postupu, v rámci ktorého sa táto záležitosť pôvodne posudzovala v súvislosti s nedostatkami v kvalite, a až do výsledku postupu podľa článku 130 ods. 4 proaktívne pozastavil uvádzanie lieku Kexxtone na trh v EÚ.

V rámci postupu podľa článku 130 ods. 4 bol držiteľ rozhodnutia o registrácii vyzvaný, aby 16. apríla 2024 poskytol ústne vysvetlenie výboru CVMP. Výbor CVMP vzal na vedomie všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii písomne a v rámci ústneho vysvetlenia. Súhrn najdôležitejších informácií je uvedený ďalej.

2. Vedecké hodnotenie

Chyby v kvalite lieku Kexxtone viedli k vyvrhnutiu pomôcky, pričom stále obsahovala tablety monenzínu. Takéto udalosti vyvolávajú obavy týkajúce sa účinnosti u cieľového druhu hovädzieho dobytku a vystavenia iných druhov zvierat veterinárnemu lieku (boli hlásené nežiaduce udalosti u necieľových druhov psov).

1. Aspekty kvality

Držiteľ rozhodnutia o registrácii inicioval preskúmanie zamerané na kvalitu šarží vyrobených v období od júla do novembra 2021, pričom potvrdil, že za potenciálnu hlavnú príčinu označil zmeny vo výrobe.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonal niekoľko úprav výrobných parametrov s cieľom odstrániť zistené chyby v kvalite. Konkrétne bola v marci 2022 zavedená zmena v rutinej výrobe hotového výrobku a v novembri 2023 bola zavedená ďalšia zmena, ktoré sú opísané ďalej.

Napriek zavedeniu týchto zmien v procese boli však aj v prípade šarží vyrobených po marci 2022 hlásené nežiaduce udalosti. Preto neboli doteraz zavedené zmeny účinné a v rámci tohto postupu navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh niekoľko ďalších nápravných a preventívnych opatrení (CAPA), ktoré si budú vyžadovať zmeny v rozhodnutí o registrácii, ale zatiaľ neboli vykonané. Ide o tieto opatrenia:

- Registrácia špecifických zmien v procese granulácie.
- Zavedenie ďalších špecifických kontrol účinnej látky a granúl pred ich tabletovaním.
- Návrat k predchádzajúcemu výrobnému procesu účinnej látky vrátaním dvoch zmien vykonaných vo výrobnom procese účinnej látky. Jednu z týchto zmien označil držiteľ rozhodnutia o registrácii za hlavnú príčinu neúplného uvoľnenia tabliet *in vivo*.

- Pridanie čísla formy na vrchnú časť tubusu, aby sa zlepšila výsledovateľnosť a umožnila identifikácia šarže vyvrhnutého tubusu v prípade, že chýbajú jeho krídla.
- Zlepšenie dizajnu formy a krídel s cieľom znížiť počet prípadov vyvrhnutia.
- Vypracovanie rozlišovacej metódy pre hotový liek na rozlíšenie šarží prijateľnej a neprijateľnej kvality.

Diskusia

V kontexte tohto postupu držiteľ rozhodnutia o registrácii uviedol, že za hlavnú príčinu chyby lieku spočívajúcej v neúplnom uvoľnení tabliet („identifikovaný problém s kvalitou“) považuje jednu zo zmien zavedených v procese výroby účinnej látky v máji 2021. Podľa držiteľa rozhodnutia o registrácii viedla táto zmena k posunom v procesoch mikronizácie a granulácie lieku Kexxtone.

V marci 2022 boli vykonané zmeny v nastaveniach zariadenia na granuláciu. Ďalšia zmena procesu bola zavedená v novembri 2023 v procese granulácie. Tieto zmeny neboli predložené ako zmeny v povolení na uvedenie na trh, pretože držiteľ rozhodnutia o registrácii usúdil, že sú v rámci schválených rozsahov pre veterinárny liek v súlade so schválenou validáciou procesu.

Podľa držiteľa rozhodnutia o registrácii preukázalo monitorovanie procesu pred zmenou zavedenou v procese granulácie a po nej v novembri 2023 zmeny v granulách, ktoré podľa názoru držiteľa rozhodnutia o registrácii zlepšujú ich kvalitu a zabezpečujú primerané uvoľňovanie lieku *in vivo*. Ďalšia kontrola počas procesu, ktorá zahŕňa špecifikáciu pre granule, je jedným z navrhovaných opatrení CAPA zo strany držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Preukázalo sa, že pri teste uvoľňovania gélu, ktorý je súčasťou špecifikácie uvoľňovania lieku Kexxtone, nemožno rozlíšiť šarže s prijateľným a neprijateľným uvoľňovaním tabliet *in vivo*. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa počas ústneho vysvetlenia zaviazal vyvinúť rozlišovaciu metódu pre hotový liek na rozlíšenie šarží prijateľnej a neprijateľnej kvality. Tento test sa v súčasnosti vyvíja a držiteľ rozhodnutia o registrácii nemohol poskytnúť presný časový rámec jeho dokončenia. Kým bude takáto metóda vyvinutá a validovaná, držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol použiť iný test na predpovedanie prijateľného uvoľňovania tabliet, ktorý sa používal počas vývoja lieku a pri výrobných zmenách. Táto metóda však nebola schválená ako súčasť povolenia na uvedenie na trh, nie je validovaná a nie sú stanovené žiadne kritériá prijateľnosti. Táto metóda sa používa len na porovnávacie účely.

Pokiaľ ide o ďalšie limity kontroly počas procesu pre účinnú látku a granuly, držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaviazal predložiť žiadosť o zmenu.

Navrhované opatrenie CAPA na zlepšenie sledovateľnosti veterinárneho lieku v teréne v prípade vyvrhnutia čaká na zavedenie systému označovania tubusu pomôcky, aby sa informácie zachovali aj v prípade, že sa obe krídla oddelili. Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol predložiť žiadosť o zmenu.

Navrhované opatrenie CAPA na zlepšenie konštrukcie krídel s cieľom zvýšiť jej odolnosť je navrhnuté ako opatrenie na zníženie výskytu vyvrhnutia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol predloženie žiadosti o zmenu.

Počas ústneho vysvetlenia držiteľ rozhodnutia o registrácii uviedol tiež, že má v úmysle okamžite sa vrátiť k predchádzajúcemu výrobnému procesu účinnej látky a opätovne validovať výrobný proces hotového výrobku. Časový rámec pre toto opatrenie CAPA nie je známy.

Súhrn a závery

V kontexte tohto postupu držiteľ rozhodnutia o registrácii uviedol, že za hlavnú príčinu chyby výrobku spočívajúcej v neúplnom uvoľnení tabliet („identifikovaný problém s kvalitou“) považuje jednu zo zmien zavedených v procese výroby účinnej látky v máji 2021. Vzhľadom na viaceré zmeny, ktoré sa následne uskutočnili vo výrobnom procese, a viaceré faktory, ktoré mohli prispieť k zisteným problémom s kvalitou, však výbor CVMP usúdil, že držiteľ rozhodnutia o registrácii má poskytnúť ďalšie dôkazy na potvrdenie hlavnej príčiny neúplného uvoľňovania tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol niekoľko opatrení CAPA na riešenie zistených problémov s kvalitou, z ktorých sa doteraz realizovalo len málo. Výbor usúdil, že poskytnuté dôkazy nie sú dostatočné na preukázanie toho, že tieto opatrenia CAPA sú schopné riešiť zistené problémy s kvalitou, a konštatoval, že šarže vyrobené po zavedení niektorých z týchto opatrení CAPA boli predmetom farmakovigilančných hlásení. Okrem toho by si zavedenie navrhovaných opatrení CAPA vyžadovalo ďalšie posúdenie v rámci postupu týkajúceho sa zmeny. Keďže zostávajúce opatrenia CAPA sa ešte len majú zaviesť, výbor CVMP usúdil, že nie je možné vyvodiť záver o ich schopnosti zabezpečiť, aby sa vyrábali šarže s primeranou kvalitou.

Všetky šarže, ktoré boli predmetom hlásení o nežiaducich udalostiach, prešli všetkými kontrolami počas procesu a testami uvoľňovania hotového výrobku. Z toho vyplýva, že zavedené kontroly nie sú dostatočné na zabezpečenie jednotnosti dôležitých kvalitatívnych vlastností lieku, ktoré následne zabezpečujú uspokojivú a jednotnú účinnosť veterinárneho lieku pri klinickom používaní.

Súčasnú kontrolu počas procesu a špecifikácie lieku nie sú dostatočne diskriminačné a v súčasnosti nie je k dispozícii žiadny test, ktorý by preukázal účinnosť opatrení CAPA alebo rozlíšil šarže prijateľnej a neprijateľnej kvality, pokiaľ ide o uvoľňovanie tabliet *in vivo*. Návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii dočasne používať nevalidovaný test bez definovaných podmienok testu a kritérií prijateľnosti, kým nebude vyvinutá a validovaná rozlišovacia metóda pre hotové výrobky, sa nepovažuje za vhodný na potvrdenie toho, že šarže budú mať prijateľnú kvalitu.

Okrem toho nie sú vyriešené ani ďalšie opatrenia na zníženie výskytu vyvrhnutia a zlepšenie dosledovateľnosti.

2. Aspekty bezpečnosti

Účinná látka lieku Kexxtone (monenzín) je pre psov toxická. Najčastejšími účinkami monenzínu u psov sú anorexia, vracanie, svalová slabosť, ataxia, progresívna paréza/paralýza, ležanie, arytmie, záchvaty a smrť. Presný mechanizmus toxicity u psov nie je známy.

Vyvrhovanie bolusov obsahujúcich tablety monenzínu v dôsledku tejto kvalitatívnej chyby predstavuje zvýšené riziko intoxikácie pre necieľové druhy (najmä psy). Zdá sa, že toto zvýšené riziko potvrdzuje zvýšený počet hlásení nežiaducich udalostí (vrátane úmrtí) u psov v rokoch 2023/2024 (na základe údajov v dátovom úložisku), ktoré súvisia s vystavením psov vyvrhnutým pomôckam lieku Kexxtone.

Diskusia

V auguste 2022 poslal držiteľ rozhodnutia o registrácii signál do databázy farmakovigilancie, do ktorej nahlásil 21 prípadov (vrátane 8 úmrtí) u psov v období od 1. augusta 2020 do 15. júna 2022. V tomto období boli klinickými príznakmi u psov zvýšená hladina pečenevých enzýmov, paréza a kolaps. Držiteľ rozhodnutia o registrácii dospel k záveru, že treba pokračovať v monitorovaní vystavenia psov lieku.

Posledné podanie signálu do databázy farmakovigilancie bolo 31. januára 2024, ale nebolo v ňom uvedené žiadne vystavenie psom. Podľa analýzy dátového úložiska však bolo od januára 2023 do marca 2024 prijatých 54 nových prípadov týkajúcich sa intoxikácie psov (z toho 47 v roku 2023). Pri

týchto prípadoch prijatých v roku 2023 a v prvých mesiacoch roku 2024 sa uvádzalo, že psy zjedli neznáme množstvo monenzínu, a išlo o 40 prípadov úmrtia psov.

Výbor CVMP vzal na vedomie existujúce opatrenia na zmiernenie rizika: upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov; vzdelávacie programy a materiály pre veterinárnych lekárov a poľnohospodárov v krajinách EÚ; vyrazený opis účinnej látky monenzín na pomôcke; neustále zlepšovanie a riadenie dizajnu pomôcky a jej vlastností s cieľom minimalizovať vyvrhnutie súvisiace so zlyhaním pomôcky; aktívny vývoj metódy pre rozlišovaciu metódu hotového výrobku s cieľom zabezpečiť primerané uvoľňovanie tabliet *in vivo*, a tým minimalizovať potenciálne vystavenie necieľových druhov. Napriek týmto opatreniam však v roku 2023 došlo k nárastu hlásených prípadov nežiaducich udalostí u psov, ktorý pokračuje aj v roku 2024.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zastával názor, že farmakovigilančné údaje naznačujú, že zvýšený počet hlásených prípadov vyvrhnutia koreluje s nárastom hlásených prípadov neúplného uvoľňovania tabliet súvisiaceho s chybou kvality, ale neodrážajú skutočné zvýšenie miery vyvrhnutia, a preto sa riziko pre psov v dôsledku neúplného vytlačenia tabliet nezvýšilo.

Na doplnenie existujúcich opatrení na zmiernenie rizika navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii zdôrazniť upozornenia na obale lieku týkajúce sa vystavenia necieľových druhov, vyraziť ďalšie upozornenie pre psov na každý jednotlivý tubus a preskúmať možnosť zahrnúť do kapsuly horkú látku, ktorá by odradila necieľové druhy od konzumácie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii navrhol aj ďalšiu celoeurópsku vzdelávaciu kampaň o likvidácii tubusov a zamedzení vystavenia necieľových druhov a o rizikách v poľnohospodárskych podnikoch vo všeobecnosti.

Súhrn a závery

Výbor CVMP usúdil, že korelácia medzi vyvrhnutím pomôcok s neúplným uvoľňovaním tabliet a zvýšeným počtom hlásení nežiaducich udalostí u necieľových druhov (psov) od zaznamenania chyby v kvalite svedčí o zvýšenom riziku intoxikácie iných zvierat ako cieľových druhov.

Tvrdenie držiteľa rozhodnutia o registrácii, že neexistuje zvýšené riziko pre necieľové druhy, nie je v súlade s dostupnými farmakovigilančnými údajmi. Podľa informácií, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii, sa zdá, že počet hlásených prípadov vyvrhnutia alebo pohybu implantátu v súvislosti s neúplným vytlačením tabliet (t. j. bolusov obsahujúcich tablety monenzínu po 95 dňoch) sa v priebehu roka 2023 skutočne zvýšil. Okrem toho, aj keď sa uznalo, že celková frekvencia vyvrhnutia bolusov sa nezvýšila (ale skôr sa zvýšila ich hlásená frekvencia v dôsledku prítomnosti tabliet monenzínu), usúdilo sa, že riziko pre necieľové druhy sa v dôsledku tejto chyby kvality zvýšilo vďaka vyššiemu počtu hlásených vyvrhnutých bolusov obsahujúcich tablety monenzínu.

Výbor konštatoval, že hoci držiteľ rozhodnutia o registrácii tvrdil, že vykonal určité úpravy výrobných parametrov s cieľom riešiť zistené chyby v kvalite a tieto úpravy zavádzal od marca 2022, faktom zostáva, že počet hlásených prípadov intoxikácie (vrátane úmrtí) u psov sa zvýšil v roku 2023 a pokračuje aj v roku 2024 a zahŕňa šarže vyrobené od marca 2022, čo naznačuje, že zvýšené riziko pre necieľové druhy pretrváva napriek doteraz zavedeným opatreniam na zníženie rizika.

Výbor CVMP takisto konštatoval, že už zavedené opatrenia na minimalizáciu vystavenia necieľových druhov lieku Kexxtone nedokázali uspokojivo vyriešiť riziko nežiaducich udalostí u necieľových druhov psov. Pokiaľ ide o návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii doplniť existujúce upozornenia na etikete na zmiernenie rizika na obale lieku týkajúce sa vystavenia necieľových druhov a vyraziť dodatočné upozornenie na každom tubuse, výbor CVMP usúdil, že by neboli schopné primerane riešiť zvýšené riziko, ktoré predstavujú vyvrhnuté bolusy obsahujúce tablety monenzínu. Návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii, aby sa preskúmala možnosť začleniť do pomôcky horkú látku, sa považuje za vhodný; keďže sa však táto možnosť iba skúma, nemožno ju v tejto chvíli považovať za primerané opatrenie na riešenie zistených rizík pre necieľové druhy.

3. Aspekty účinnosti

Uvedené problémy s kvalitou viedli k vyvrhnutiu pomôcky, keď ešte obsahovala tablety monenzínu, čo malo za následok, že liečené zvieratá nedostávali celé množstvo monenzínu počas plánovaného trvania, a teda k suboptimálnemu dávkovaniu. Preto sa vynárajú otázky týkajúce sa účinnosti veterinárneho lieku. V rámci farmakovigilancie boli prijaté hlásenia o nedostatočnej účinnosti.

Diskusia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii podal 31. januára 2024 do farmakovigilančnej databázy signál, v rámci ktorého sa posudzujú prejavy „nedostatočnej účinnosti“ a „vyvrhnutia“ v súvislosti s prípadmi spojenými s neúplným uvoľňovaním tabliet monenzínu z pomôcky. Vzali sa na vedomie aj hlásenia o „pohybe implantátu“.

Hlásenie signálu zahŕňalo prípady uvádzané v systéme EudraVigilance Veterinary počas roka 2023 a tiež kumulatívny počet prípadov od prvého uvedenia veterinárneho lieku na trh. Od 1. januára do 31. decembra 2023 bolo hlásených 81 prípadov „nedostatočnej účinnosti“, 493 prípadov „pohybu implantátu“ (z ktorých 326 súviselo s neúplným uvoľňovaním tabliet) a 338 prípadov „vyvrhnutia“ (z ktorých 236 súviselo s neúplným vytlačením tabliet). Tieto hlásenia počas roku 2023 predstavujú 65 %, 78 % a 82 % všetkých doteraz zaznamenaných hlásení pre príslušné prejavy, čo naznačuje výrazný nárast výskytu takýchto hlásení v roku 2023 v porovnaní s predchádzajúcimi rokmi.

Počas posudzovania v rámci ôsmej správy PSUR v roku 2021 držiteľ rozhodnutia o registrácii diskutoval o nahradení materiálu pomôcky materiálom s vyššou odolnosťou voči zlomeniu. Zmena tohto materiálu bola spôsobená ukončením výroby polypropylénu dodávateľom. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však uviedol, že sa očakáva zníženie počtu zlomení krídel, a teda zníženie výskytu vyvrhnutí, a držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaviazal posúdiť vplyv tejto zmeny pokračovaním monitorovania hlásení o vyvrhnutiach. Vzhľadom na to, že v súvislosti s touto chybou kvality boli hlásené vyvrhnuté bolusy (s neúplným uvoľňovaním tabliet), nebolo jasné, aký vplyv (ak vôbec nejaký) mala zmena materiálu pomôcky alebo do akej miery sa na vyvrhnutí bolusov podieľajú zlomené krídla. Preto bol držiteľ rozhodnutia o registrácii požiadaný, aby v rámci ústneho vysvetlenia na zasadnutí výboru CVMP v apríli 2024 poskytol aktuálne informácie o tejto veci. Držiteľ rozhodnutia o registrácii potvrdil, že prechod na materiál s vyššou odolnosťou voči zlomeniu nesúvisel so žiadnymi trendmi v chybách v lieku a/alebo udalosťami vyvrhnutia, ktoré sa monitorovali od jeho zavedenia v roku 2020.

Vzhľadom na povahu tohto veterinárneho lieku, t. j. pomôcky s kontinuálnym uvoľňovaním, neuvoľňovanie účinnej látky podľa plánu počas približne 95 dní vyvoláva obavy, či liečené zvieratá dostávajú potrebnú dávku monenzínu. Vzťah medzi vyvrhnutými pomôckami s neúplným uvoľňovaním tabliet a zvýšeným počtom hlásení o „nedostatočnej účinnosti“ od roku 2021 svedčí o zvýšenom riziku neúplného a suboptimálneho podania dávky a následne vyvoláva pochybnosti o účinnosti veterinárneho lieku na zamýšľané použitie. Po podaní veterinárneho lieku používatelia očakávajú, že liek zostane in-situ a bude dodávať monenzín liečenému zvieratú približne 95 dní, čím sa zníži výskyt ketózy u dojníc v období okolo pôrodu a jalovíc, u ktorých sa očakáva rozvoj ketózy. Neúplné uvoľnenie monenzínu v dôsledku vyvrhnutia bolusov obsahujúcich tablety monenzínu predstavuje pre liečené zvieratá riziko v zmysle suboptimálneho/neúplného podania dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii usúdil, že hoci sa objavilo niekoľko hlásení o podozrení na nedostatočnú účinnosť, len málo z nich obsahovalo dostatočné informácie, ktoré by potvrdili, že sa u liečených zvierat vyvinula klinická ketóza, a v mnohých hláseniach sa predpokladalo, že došlo k nedostatočnej účinnosti v dôsledku prítomnosti tabliet monenzínu vo vyvrhnutých bolusoch. Hoci sa uznáva, že hlásenia v rámci farmakovigilancie nemusia vždy obsahovať dostatočné informácie na objasnenie toho, či sa hlásená „nedostatočná účinnosť“ potvrdila v praxi, faktom zostáva, že ak je bolus vyvrhnutý, hoci ešte obsahuje tablety monenzínu, liečenému zvieratú nebola dodaná plánovaná

dávka, a preto množstvo monenzínu, ktoré sa podá liečenému zvieraťu, je menšie ako dávka, na základe ktorej bola preukázaná účinnosť pri vydaní rozhodnutia o registrácii. Za týchto okolností nemožno predpokladať účinnosť veterinárneho lieku.

V odpovedi na otázky položené v priebehu skúmania tejto chyby kvality poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii tieto informácie:

2023	Január – marec		Apríl – jún		Júl – september		Október – december		Január – december	
PREJAV	Počet prípadov	Neúplné uvoľnenie	Počet prípadov	Neúplné uvoľnenie	Počet prípadov	Neúplné uvoľnenie	Počet prípadov	Neúplné uvoľnenie	Počet prípadov	Neúplné uvoľnenie
Vyvrhnutie	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Pohyb implantátu	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Vyvrhnutie alebo pohyb implantátu	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Chyba výrobku *	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Ako bolo predložené v systéme IRIS		63		77		87		112		339

*Žiadne prípady s kódom Chyba výrobku bez iných prejavov Pohyb implantátu alebo Vyvrhnutie

V tejto tabuľke sú uvedené prípady „vyvrhnutia“ „pohybu implantátu“ a „chyby výrobku“ súvisiace s problémom neúplného uvoľňovania tabliet za rok 2023, rozdelené na štvrťroky. Možno vidieť, že veľký počet prípadov nahlásených v roku 2023 s uvedenými prejavmi vykazuje aj problémy s uvoľňovaním lieku.

Súhrn a záver

Vzhľadom na nárast počtu farmakovigilančných hlásení potvrdzujúcich nedostatočnú účinnosť lieku Kexxtone od nahlásenia chyby v kvalite a výrazný nárast vyvrhnutia bolusov s neúplným uvoľňovaním tabliet v priebehu roka 2023 (ktorý pokračuje aj v roku 2024) dospel výbor CVMP k záveru, že v súvislosti s účinnosťou tohto veterinárneho lieku vznikajú vážne obavy.

Výbor CVMP usúdil, že neuvoľnenie celej plánovanej dávky monenzínu počas predpokladaného obdobia dávkovania (približne 95 dní) spochybňuje účinnosť veterinárneho lieku. Výbor tiež dospel k záveru, že keďže držiteľ rozhodnutia o registrácii nemôže zaručiť, že zistené problémy s kvalitou sa nevyskytujú v šaržiach, ktoré sú v súčasnosti na trhu, účinnosť šarží lieku Kexxtone, ktoré sú v súčasnosti na trhu, je ohrozená.

Posúdenie pomeru prínosov a rizík

V rámci tohto postupu bol držiteľ rozhodnutia o registrácii požiadaný, aby objasnil, či je pomer prínosov a rizík lieku Kexxtone naďalej pozitívny a či sa šarže, ktoré sú v súčasnosti uvádzané a uvoľňované na trh, môžu považovať za rizikové pre zdravie zvierat alebo životné prostredie.

Počas ústneho vysvetlenia, ktoré sa konalo v apríli 2024, držiteľ rozhodnutia o registrácii poukázal na to, že Kexxtone je jediným veterinárnym liekom uvádzaným na trh, ktorý je špeciálne určený na zníženie výskytu ketózy. Výbor však usudzuje, že existujú aj iné opatrenia na prevenciu ketózy, ako napríklad zabezpečenie dobrého príjmu krmiva a stravy, ktorá poskytuje potrebné živiny počas neskorého obdobia sucha alebo bezprostredne po otelení. Na trhu existujú aj alternatívy na prevenciu a liečbu ketózy u kráv.

Okrem toho je dôležité poznamenať, že pracovná skupina jednotného kontaktného miesta (SPOC) v oblasti nedostatku liekov pri agentúre EMA posúdila kritickosť potenciálneho nedostatku lieku Kexxtone v Európskej únii. Hoci v pracovnej skupine SPOC nie sú zastúpené všetky príslušné vnútroštátne orgány pre veterinárne lieky v EÚ/EHP (21 príslušných vnútroštátnych orgánov), na prieskum odpovedalo 15 príslušných vnútroštátnych orgánov a žiadny z nich nepovažuje nedostatok tohto veterinárneho lieku za zásadný. Okrem toho poukázali na dostupnosť alternatív na liečbu ketózy u hovädzieho dobytku. Na základe získanej spätnej väzby sa usúdilo, že v prípade výskytu nedostatku lieku Kexxtone by to nemalo kritický vplyv na členské štáty EÚ/EHP.

Po zvážení všetkých objasnení, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii, ako je opísané v predchádzajúcich častiach, dospel CVMP k záveru, že zistené problémy s kvalitou ohrozujú účinnosť lieku Kexxtone tým, že bránia schopnosti liečeného dobytku prijímať dávku monenzínu, na základe ktorej bola stanovená účinnosť pri vydaní povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho tieto problémy s kvalitou viedli k vystaveniu necieľových druhov účinnej látky monenzín, čo následne viedlo k toxicite a smrteľným následkom u psov. Výbor CVMP celkovo dospel k záveru, že pomer prínosov a rizík lieku Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok už nie je pozitívny, kým sa uspokojivo nevyriešia výhrady, na ktoré sa upozornilo v dôsledku zistených problémov s kvalitou.

Je dôležité poznamenať, že výbor CVMP v rámci tohto postupu vzal náležite na vedomie návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii stiahnuť z trhu len šarže vyrobené od júla 2021 do marca 2022, ale dospel k záveru, že by to nebolo dostatočné z týchto dôvodov:

- Držiteľ rozhodnutia o registrácii uviedol, že hlavnou príčinou neúplného uvoľňovania tabliet je zavedenie zmeny výrobného procesu účinnej látky v máji 2021. Ak je návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii týkajúci sa hlavnej príčiny správny, nebolo by možné mať istotu o kvalite uvoľnených šarží, kým sa zmena nevráti späť.
- Výrobné zmeny zavedené v hotovom lieku v marci 2022 a novembri 2023 neboli dostatočné na vyriešenie problému neúplného uvoľňovania tabliet. Potvrďuje to aj skutočnosť, že najmenej 24 šarží vyrobených v období od marca do augusta 2022 sa týka podobných hlásených nežiaducich udalostí.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor CVMP vzal na vedomie postup iniciovaný podľa článku 130 ods. 4 nariadenia (EÚ) 2019/6 v súvislosti s liekom Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok (monenzín),

- výbor CVMP konštatoval, že zistené problémy s kvalitou lieku Kexxtone viedli k vyvrhnutiu pomôcky, keď ešte obsahovala tablety monenzínu,
- výbor CVMP preskúmal všetky dostupné údaje vrátane údajov, ktoré poskytol držiteľ rozhodnutia o registrácii písomne a v rámci ústneho vysvetlenia o nedostatkoch v kvalite lieku Kexxtone, o potenciálnej nedostatočnej účinnosti u hovädzieho dobytku, o nežiaducich udalostiach u necieľových druhov psov a o celkovom pomere prínosov a rizík veterinárneho lieku,
- výbor CVMP poznamenal, že v súčasnosti neexistuje validovaná metóda, ktorá by dokázala rozlíšiť šarže s prijateľnou a neprijateľnou kvalitou, pokiaľ ide o uvoľňovanie tabliet *in vivo*,
- výbor CVMP konštatoval, že hoci boli vo výrobnom procese zavedené niektoré nápravné a preventívne opatrenia (CAPA), účinnosť týchto opatrení pri riešení neúplného uvoľňovania tabliet nebola dostatočne preukázaná a nepotvrdila sa vzhľadom na pretrvávajúce farmakovigilančné hlásenia pre šarže vyrobené po ich zavedení,
- výbor CVMP konštatoval tiež, že postupy týkajúce sa zmeny na zavedenie niektorých identifikovaných opatrení CAPA ešte neboli iniciované zo strany držiteľa rozhodnutia o registrácii,
- výbor CVMP usúdil, že dôkazy o riziku zvýšeného vystavenia necieľových druhov psov vyvrhnutým pomôckam, ktoré ešte obsahujú nerozpustené tablety, vyvolávajú vážne obavy týkajúce sa bezpečnosti. Naďalej sú hlásené závažné nežiaduce udalosti u psov vrátane úmrtí. V roku 2023 bolo hlásených 31 úmrtí psov a v prvých troch mesiacoch roku 2024 bolo hlásených 9 úmrtí psov,
- výbor CVMP vzal na vedomie všetky opatrenia na zmiernenie rizík, ktoré navrhol držiteľ rozhodnutia o registrácii a dospel k záveru, že už zavedené opatrenia nedokázali uspokojivo vyriešiť riziko nežiaducich udalostí u necieľových druhov psov a ďalšie navrhované opatrenia proti tomuto riziku nie je možné zaviesť okamžite,
- výbor CVMP konštatoval nárast počtu farmakovigilančných hlásení potvrdzujúcich nedostatočnú účinnosť lieku Kexxtone a zvýšený počet vyvrhnutých tabliet s obsahom monenzínu. Zlyhania v plánovanom uvoľňovaní tabliet z pomôcky do organizmu liečeného hovädzieho dobytku majú negatívny vplyv na schopnosť liečených zvierat dostať správnu dávku monenzínu vzhľadom na indikáciu veterinárneho lieku a obdobie liečby, ako sa predpokladá v rozhodnutí o registrácii, čo ohrozuje účinnosť veterinárneho lieku.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti dospel výbor CVMP k záveru, že kým sa uspokojivo nevyriešia obavy, na ktoré sa poukázalo v dôsledku zistených problémov s kvalitou, pomer prínosov a rizík lieku Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok už nie je pozitívny.

Výbor CVMP preto odporučil pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Okrem toho, ako preventívne opatrenie na zabránenie ďalšieho vystavenia, a tým minimalizovanie rizika ďalších závažných nežiaducich udalostí, výbor CVMP usúdil, že vzhľadom na odhadované množstvo veterinárneho lieku, ktoré je k dispozícii v rámci distribučného reťazca, by sa všetky šarže tohto VMP mali stiahnuť z trhu na všetkých úrovniach distribučného reťazca – veľkoobchodnej, maloobchodnej a používateľskej (veterinári lekári/poľnohospodári).

Okrem toho výbor CVMP odporučil, aby držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil komunikačný plán pre danú tému a priamu komunikáciu s veterinárnymi zdravotníckymi pracovníkmi, ktorá sa má šíriť s cieľom informovať veterinárnych lekárov a veterinárnych zdravotníckych pracovníkov o pozastavení rozhodnutia o registrácii. Je to v súlade s usmernením o správnej veterinárnej farmakovigilančnej

praxi¹ a dokumenty majú byť predložené výboru CVMP na prijatie počas zasadnutia výboru CVMP v máji 2024.

Na zrušenie pozastavenia rozhodnutia o registrácii pre liek Kexxtone musí držiteľ rozhodnutia o registrácii uspokojivo splniť ďalej uvedené podmienky a poskytnúť spoľahlivé vedecké dôkazy o pozitívnom pomere prínosov a rizík veterinárneho lieku.

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

Príloha II

Podmienky zrušenia pozastavenia povolenia na uvedenie na trh

Podmienky zrušenia pozastavenia povolenia na uvedenie na trh

Na zrušenie pozastavenia rozhodnutia o registrácii pre liek Kexxtone 32,4 g intraruminálna pomôcka s kontinuálnym uvoľňovaním pre hovädzí dobytok musí držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť spoľahlivé vedecké dôkazy o pozitívnom pomere prínosov a rizík veterinárneho lieku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí splniť tieto podmienky:

1. musí sa ďalej potvrdiť hlavná príčina neúplného uvoľňovania tabliet a na jej odstránenie sa majú uplatniť vhodné nápravné a preventívne opatrenia (CAPA), ktoré by mali zahŕňať aspoň nasledujúce:
 - a. vyvinutie rozlišovacej metódy pre uvoľňovanie hotového lieku, ktorá dokáže rozlíšiť medzi šaržami prijateľnej a neprijateľnej kvality vzhľadom na uvoľňovanie tabliet *in vivo*, a pridanie tohto nového testu do špecifikácie uvoľňovania,
 - b. zavedenie špecifických ďalších kontrol v procese výroby účinnej látky a granúl pred ich tabletovaním a akýchkoľvek iných kontrol procesu, ktoré sa považujú za zásadné pre kontrolu uvoľňovania tabliet *in vivo*,
 - c. definovanie špecifických zmien v procese granulácie a úprava kontroly počas procesu,
2. prijatie príslušných opatrení na zabezpečenie toho, aby boli v budúcnosti vyrobené tubusy ľahko identifikovateľné, a to aj po odstránení oboch krídel,
3. predloženie komunikačnej stratégie na zvýšenie informovanosti o rizikách, ktoré predstavujú vyvrhnuté bolusy obsahujúce tablety monenzínu pre necieľové druhy.

Odporúča sa pozastaviť povolenie na uvedenie na trh, kým sa uspokojivo nevyriešia všetky podmienky. V prípade potreby sa majú predložiť príslušné žiadosti o zmenu vyššie uvedených podmienok.