

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła

1. Wprowadzenie

Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła (zwany dalej „Kexxtone”) to weterynaryjny produkt leczniczy zawierający substancję czynną monenzynę. Został on dopuszczony do obrotu w 2013 r. w drodze procedury scentralizowanej i jest przeznaczony do zmniejszania częstości występowania ketozy u krów mlecznych i jałówek w okresie okołoporodowym, u których występuje ryzyko rozwinięcia się ketozy.

Kexxtone jest postacią leku o kontrolowanym uwalnianiu i zawiera monenzynę sodową w tabletkach umieszczonych w polipropylenowym systemie podającym. W cylindrze z tworzywa sztucznego wyposażonym w skrzydełka pozycjonujące ułożonych jest jedna na drugiej 12 tabletek. Tę postać leku dla bydła nazywa się często bolusem, a termin ten jest również stosowany w niniejszym dokumencie. Cylinder z tworzywa sztucznego posiada otwór, przez który na tabletki oddziałuje wilgotne środowisko żwacza. Po umieszczeniu w żwaczu tabletki wchłaniają wodę przez otwór, wskutek czego powstaje wiotki żel, który jest wytłaczany przez otwór w wyniku działania sprężyny popychającej tabletki w kierunku otworu, aby zapewnić ciągłe uwalnianie aż do całkowitego rozpuszczenia się tabletek. Wyrób powinien pozostawać w żwaczu co najmniej przez około 95 dni uwalniania leku; jeśli jednak skrzydełka oderwą się od cylindra w żwaczu, wyrób zostanie zwrócony przez zwierzę.

W związku z niedostatkami jakościowymi produktu Kexxtone prowadzącymi do zwracania systemu wciąż zawierającego nierozpuszczone tabletki monenzyny, oraz w związku ze wzrostem liczby zgłoszeń zdarzeń niepożądanych u gatunku niedocelowego (psów) powiązanych z tym weterynaryjnym produktem leczniczym, wszczęto procedurę w sprawie wad jakościowych. W ramach procedury zgłoszono następujące zastrzeżenia:

- a) Nieprawidłowości w zakresie zamierzonego uwalniania tabletek z wyrobu do organizmu zwierzęcia każą wątpić, czy leczone zwierzę otrzymuje właściwą dawkę; nieoptymalna dawka może z kolei budzić wątpliwości co do skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. W ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii otrzymywano zgłoszenia o braku skuteczności.
- b) Zwracanie wyrobu, który nadal zawiera nierozpuszczone tabletki monenzyny, może narażać inne gatunki zwierząt na kontakt z weterynaryjnym produktem leczniczym. W 2023 r. zgłoszono 31 przypadków śmiertelnych u psów przypisywanych kontaktowi ze zwróconym systemem Kexxtone.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Kexxtone twierdził, że problemy jakościowe ograniczały się do niektórych serii wyprodukowanych w „okresie problemowym” (lipiec-listopad 2021 r.) i że wstrzymał 57 serii z tego okresu. Nie jest jednak jasne, ile serii wyprodukowanych w tym okresie zostało zwolnionych, ani dlaczego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu postanowił wycofać jedynie serie wyprodukowane w tym okresie, mimo że pod względem technicznym wszystkie serie spełniały specyfikacje określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Ponadto w marcu 2022 r. i listopadzie 2023 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wprowadził pewne poprawki w parametrach wytwarzania produktu gotowego, w zakresach zatwierdzonych w ramach walidacji procesu, w celu usunięcia stwierdzonych wad jakościowych (nieprawidłowości dotyczących zamierzonego uwalniania tabletek monenzyny z wyrobu). W rezultacie posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył w związku z tymi poprawkami żadnych wniosków o zmianę metod wytwarzania i kontroli ani o zmianę aktualnych specyfikacji.

Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z wadami jakościowymi dotyczyły także partii wyprodukowanych poza okresem problemowym. Ponadto w 2023 r. liczba zgłoszonych zdarzeń

niepożądanych (związanych ze „zwracaniem”, „przemieszczaniem się implantu”, „brakiem skuteczności” lub „wadą produktu”) wzrosła, a wzrost ten utrzymywał się w pierwszych miesiącach 2024 r.

Na podstawie wszystkich powyższych ustaleń Komisja Europejska (KE) uznała, że nie wydaje się, aby poprawki wprowadzone w procesie wytwarzania w marcu 2022 r. i listopadzie 2023 r. w zadowalający sposób rozwiązywały zaobserwowane problemy z jakością.

W związku z tym 14 marca 2024 r. KE złożyła do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) wniosek o wszczęcie procedury na podstawie art. 130 ust. 4 rozporządzenia (UE) 2019/6 w odniesieniu do centralnie dopuszczanego do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego Kexxtone 32,4 g system dozowaczy o ciągłym uwalnianiu dla bydła.

CVMP został poproszony o wydanie opinii naukowej na temat następujących kwestii:

- czy stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Kexxtone jest nadal dodatni przy obecnych warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w odniesieniu do aspektów wytwarzania i kontroli zawartych w dokumentacji;
- czy serie produktu Kexxtone, które zostały wprowadzone do obrotu, stanowią zagrożenie dla zdrowia zwierząt lub dla środowiska, a zatem czy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zostać wezwany do wycofania tych serii z rynku;
- czy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien wdrożyć konkretne środki/działania w celu zapewnienia dodatniego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu Kexxtone. Jeśli tak — jakie powinny to być środki/działania.

W dniu 29 marca 2024 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadomił Agencję, że w następstwie postępowania, w ramach którego kwestia ta była początkowo oceniana w odniesieniu do wad jakościowych, oraz w oczekiwaniu na wynik procedury na podstawie art. 130 ust. 4, proaktywnie wstrzymał wprowadzanie na rynek produktu Kexxtone w UE.

W ramach procedury na podstawie art. 130 ust. 4 posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wezwano do udzielenia CVMP ustnych wyjaśnień 16 kwietnia 2024 r. CVMP uwzględnił wszystkie dostępne dane dostarczone przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na piśmie i podczas ustnych wyjaśnień. Poniżej znajduje się podsumowanie najważniejszych informacji.

2. Ocena naukowa

Wady jakościowe produktu Kexxtone prowadzą do zwracania przez zwierzę wyrobu, który nadal zawiera nierozpuszczone tabletki z monenzyną. To z kolei budzi wątpliwości co do skuteczności u gatunku docelowego (bydła) oraz narażenia innych gatunków zwierząt na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego (zgłaszano zdarzenia niepożądane u gatunku niedocelowego — psów).

1. Aspekty jakościowe

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszczął dochodzenie w sprawie jakości serii wyprodukowanych w okresie od lipca do listopada 2021 r. i poinformował o odnalezieniu potencjalnej przyczyny w postaci zmian w procesie wytwarzania.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wprowadził pewne poprawki w parametrach wytwarzania w celu usunięcia stwierdzonych wad jakościowych. Mianowicie w marcu 2022 r. wprowadzono zmianę w zakresie rutynowego wytwarzania produktu gotowego, a w listopadzie 2023 r. wprowadzono kolejną zmianę, opisaną poniżej.

Jednak pomimo wprowadzenia tych zmian w procesie serie wytworzone po marcu 2022 r. również figurowały w zgłoszeniach zdarzeń niepożądanych. Oznacza to, że wprowadzone do tej pory zmiany nie były skuteczne, dlatego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował w kontekście bieżącej procedury szereg dodatkowych działań naprawczych i zapobiegawczych, które będą wymagały zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ale które nie zostały jeszcze wdrożone. Są one następujące:

- rejestrowanie konkretnych zmian w procesie granulacji;
- wprowadzenie konkretnych dodatkowych śródprocesowych środków kontroli substancji czynnej i granulatu przed tabletkowaniem;
- powrót do poprzedniego procesu wytwarzania substancji czynnej przez cofnięcie dwóch zmian wprowadzonych w tym procesie. Jedna z tych zmian została uznana przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu za podstawową przyczynę niepełnego rozpuszczania się tabletek *in vivo*;
- oznakowanie górnej części cylindra numerem formy odlewniczej, aby poprawić identyfikowalność i umożliwić identyfikację serii zwróconego wyrobu w razie utraty skrzydełek;
- ulepszenie konstrukcji formy odlewniczej i skrzydełek w celu ograniczenia przypadków zwracania;
- opracowanie różnicującej metody oceny produktu gotowego w celu odróżnienia serii o dopuszczalnej i niedopuszczalnej jakości.

Dyskusja

W kontekście bieżącej procedury posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poinformował, że uważa jedną ze zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania substancji czynnej w maju 2021 r. za podstawową przyczynę wady produktu polegającej na niepełnym rozpuszczaniu się tabletek („zidentyfikowany problem jakościowy”). Według posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zmiana ta wywołała przesunięcia w procesach mikronizacji i granulacji produktu Kexxtone.

W marcu 2022 r. zmodyfikowano ustawienia urządzeń do granulacji. W listopadzie 2023 r. wprowadzono kolejną zmianę w procesie granulacji. Powyższe modyfikacje nie zostały zgłoszone jako zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ponieważ zdaniem posiadacza pozwolenia mieszczą się one w zakresach zaakceptowanych dla weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzoną procedurą walidacji procesu.

Jak poinformował posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, monitorowanie procesu przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu w listopadzie 2023 r. zmiany w procesie granulacji wykazało różnice w granulacie, które jego zdaniem poprawiają jakość granulatu i zapewniają właściwe uwalnianie produktu *in vivo*. Jednym z działań naprawczych i zapobiegawczych proponowanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest dodatkowa kontrola śródprocesowa z uwzględnieniem specyfikacji granulatu.

Wiadomo już, że test wytlaczania żelu uwzględniony w specyfikacji zwalniania produktu Kexxtone nie pozwala rozróżnić serii z wystarczającym i niewystarczającym rozpuszczaniem się tabletek *in vivo*. W ramach ustnych wyjaśnień posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązał się do opracowania różnicującej metody oceny produktu gotowego w celu odróżnienia serii o dopuszczalnej i niedopuszczalnej jakości. Metoda ta jest obecnie opracowywana, a posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie był w stanie wskazać dokładnego terminu zakończenia prac. Do czasu opracowania i zatwierdzenia tej metody posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował zastosowanie innego testu pozwalającego przewidzieć akceptowalne rozpuszczenie tabletek, który stosowano podczas opracowywania produktu i wprowadzania zmian w procesie wytwarzania. Metoda ta nie została jednak zatwierdzona w ramach pozwolenia na dopuszczenie do

obrotu, nie jest zwalidowana i nie ma ustalonych kryteriów akceptacji. Wykorzystuje się ją wyłącznie do celów porównawczych.

Jeśli chodzi o dodatkowe śródp procesowe limity kontrolne dotyczące substancji czynnej i granulatu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązał się do przedłożenia zmiany.

Proponowane działanie naprawcze i zapobiegawcze polegające na poprawie identyfikowalności weterynaryjnego produktu leczniczego w terenie w przypadku zwrócenia oczekuje na wdrożenie systemu znakowania cylindra wyrobu, tak aby informacja ta pozostała dostępna nawet w przypadku utraty obu skrzydełek. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował złożenie wniosku o zmianę.

Proponowane działanie naprawcze i zapobiegawcze obejmujące ulepszenie konstrukcji skrzydełek w celu poprawy ich trwałości stanowi środek łagodzący zmierzający do ograniczenia częstości zwracania. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował przedłożenie zmiany.

Podczas ustnych wyjaśnień posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poinformował również, że zamierza niezwłocznie przywrócić poprzedni proces wytwarzania substancji czynnej i ponownie zwalidować proces wytwarzania produktu gotowego. Ramy czasowe dla tego działania naprawczego i zapobiegawczego są niejasne.

Podsumowanie i wnioski

W kontekście bieżącej procedury posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poinformował, że uważa jedną ze zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania substancji czynnej w maju 2021 r. za podstawową przyczynę wady polegającej na niepełnym uwalnianiu się produktu. Zważywszy jednak na liczne zmiany, które wprowadzono później w procesie wytwarzania, oraz wielość czynników, które mogły przyczynić się do zidentyfikowanych problemów jakościowych, CVMP uznał, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien udostępnić więcej informacji na potwierdzenie podstawowej przyczyny niepełnego rozpuszczania się tabletek.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował kilka działań naprawczych i zapobiegawczych w celu rozwiązania zidentyfikowanych problemów jakościowych, przy czym do tej pory wdrożono tylko niewielką ich liczbę. Komitet uznał, że przedstawione informacje nie są wystarczające, by wykazać, że działania te pozwolą rozwiązać wspomniane problemy, a także zauważył, że zgłoszenia w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczyły także serii wyprodukowanych po wdrożeniu niektórych z tych działań. Ponadto wdrożenie proponowanych działań naprawczych i zapobiegawczych wymagałoby dalszej oceny w ramach procedury zmiany. Ponieważ pozostałe działania naprawcze i zapobiegawcze wciąż oczekują na wdrożenie, zdaniem CVMP nie można stwierdzić, czy zagwarantują one odpowiednią jakość wyprodukowanych serii produktu.

Wszystkie serie, których dotyczyły zgłoszenia zdarzeń niepożądanych, pomyślnie przeszły wszystkie kontrole śródp procesowe i testy w ramach zwalniania produktu gotowego. Świadczy to o tym, że stosowane mechanizmy kontrolne nie są wystarczające do zapewnienia jednolitości istotnych cech jakościowych produktu, które z kolei gwarantowałyby zadowalające i jednolite działanie weterynaryjnego produktu leczniczego w warunkach klinicznych.

Obecne śródp procesowe mechanizmy kontrolne oraz specyfikacje produktu nie mają dostatecznie różnicującego charakteru i nie jest obecnie dostępny żaden test, który wykazałby skuteczność działań naprawczych i zapobiegawczych lub umożliwił rozróżnienie serii o dopuszczalnej i niedopuszczalnej jakości, jeśli chodzi o rozpuszczanie się tabletek *in vivo*. Propozycja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby tymczasowo stosować niezwalidowany test bez określonych warunków testowych i kryteriów akceptacji, dopóki nie zostanie opracowana i zwalidowana metoda różnicująca produkt gotowy, nie gwarantuje, że serie produktu będą miały akceptowalną jakość.

Ponadto wciąż oczekują na wprowadzenie inne środki łagodzące zmierzające do ograniczenia częstości zwracania i poprawy identyfikowalności.

2. Aspekty bezpieczeństwa

Substancja czynna produktu Kexxtone (monenzyna) jest toksyczna dla psów. Najczęstsze działania monenzyny u psów to: jadłowstręt, wymioty, osłabienie mięśni, ataksja, postępujący niedowład/paraliż, zaleganie w pozycji leżącej, arytmie, drgawki i śmierć. Dokładny mechanizm toksyczności u psów jest nieznany.

Zwracanie bolusów zawierających tabletki monenzyny w wyniku wspomnianej wady jakościowej zwiększa ryzyko zatrucia gatunków niedocelowych (zwłaszcza psów). Potwierdzeniem większego ryzyka wydaje się wzrost częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych (w tym śmiertelnych) u psów w latach 2023/2024 (na podstawie danych z hurtowni danych), związanych z ekspozycją psów na zwrócone systemy Kexxtone.

Dyskusja

W sierpniu 2022 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłosił sygnał w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w sprawie 21 przypadków (w tym 8 śmiertelnych) dotyczących psów z okresu od 1 sierpnia 2020 r. do 15 czerwca 2022 r. W tym okresie u psów obserwowano objawy kliniczne w postaci podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, niedowładu i omdlenia. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stwierdził, że będzie w dalszym ciągu monitorować narażenie psów.

Ostatnie zgłoszenie sygnału do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii miało miejsce 31 stycznia 2024 r., ale nie wspominało ekspozycji u psów. Według hurtowni danych w okresie od stycznia 2023 r. do marca 2024 r. otrzymano jednak 54 nowe zgłoszenia dotyczące zatrucia u psów (z tego 47 w 2023 r.). Zgodnie z tymi zgłoszeniami, otrzymanymi w 2023 r. i w pierwszych miesiącach 2024 r., psy spożyły nieznaną ilość monenzyny, a 40 z nich padło.

CVMP odnotował fakt istnienia środków zmniejszających ryzyko w postaci: ostrzeżeń w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego i ulotce dołączanej do opakowania; programów i materiałów edukacyjnych dla lekarzy weterynarii i rolników w państwach UE; wytłaczanego opisu substancji czynnej monenzyny na wyrobie; ciągłego ulepszania i nadzorowania konstrukcji i właściwości systemu w celu zminimalizowania zwracania związanego z jego nieprawidłowym działaniem; aktywnego opracowywania metody kontroli produktu gotowego, aby zapewnić odpowiednie rozpuszczanie się tabletek *in vivo*, a tym samym zminimalizować potencjalne narażenie gatunków niedocelowych. Pomimo tych środków w 2023 r. odnotowano jednak wzrost liczby zgłoszonych zdarzeń niepożądanych u psów, który utrzymuje się w 2024 r.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyraził przekonanie, że dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wskazują na korelację między częstszym zgłaszaniem zwracania a wzrostem liczby zgłoszeń wad jakościowych dotyczących niepełnego rozpuszczenia się tabletek, ale nie świadczą o faktycznym wzroście częstości zwracania, w związku z czym ryzyko dla psów nie wzrosło w wyniku niepełnego rozpuszczania się tabletek.

W ramach uzupełnienia już istniejących środków zmniejszających ryzyko posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował zwiększenie liczby ostrzeżeń na etykietach opakowań produktu dotyczących narażenia gatunków niedocelowych, wytłaczanie dodatkowego ostrzeżenia na temat psów na każdym cylindrze oraz zbadanie możliwości zastosowania w kapsułce substancji o gorzkim smaku w celu odstraszenia gatunków niedocelowych. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował również przeprowadzenie dodatkowej ogólnounijnej kampanii edukacyjnej dotyczącej

usuwania cylindrów, unikania ekspozycji gatunków niedocelowych oraz ogólnie zagrożeń dla gospodarstw rolnych.

Podsumowanie i wnioski

CVMP uznał, że korelacja między wyrobami zwróconymi mimo niepełnego rozpuszczenia się tabletek a zwiększonym zgłaszaniem zdarzeń niepożądanych u gatunku niedocelowego (psów) od czasu odnotowania wady jakościowej świadczy o podwyższonym ryzyku zatrucia zwierząt gatunków niedocelowych.

Twierdzenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakoby nie było zwiększonego ryzyka dla gatunków niedocelowych, nie potwierdzają dostępne dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zgodnie bowiem z informacjami przekazanymi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w 2023 r. wzrosła liczba zgłoszeń dotyczących zwracania lub przemieszczania się implantów z niecałkowicie rozpuszczonymi tabletkami (tj. bolusów zawierających tabletki monenzyny po upływie 95 dni). Ponadto nawet gdyby przyjąć, że ogólna częstość zwracania bolusów nie wzrosła (tylko częściej się je zgłasza z uwagi na obecność tabletek monenzyny), to ryzyko dla gatunków niedocelowych nadal byłoby zwiększone w związku z tą wadą jakościową, ponieważ większa liczba zwróconych bolusów wymienionych w zgłoszeniach nadal zawierała tabletki monenzyny.

Komitet zauważył, że chociaż posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu twierdzi, że dokonał pewnych poprawek parametrów wytwarzania w celu usunięcia stwierdzonych wad jakościowych i wprowadzał te poprawki od marca 2022 r., to jednak liczba zgłoszeń przypadków zatrucia (w tym śmiertelnych) u psów wzrosła w 2023 r. i wciąż rośnie w 2024 r., przy czym dotyczy także serii wyprodukowanych od marca 2022 r., co sugeruje, że nadal istnieje zwiększone ryzyko dla gatunków niedocelowych mimo już wdrożonych środków zmniejszających ryzyko.

CVMP zauważył również, że już wdrożone sposoby zminimalizowania narażenia gatunków niedocelowych na produkt Kexxtone nie zdołały w zadowalający sposób wyeliminować ryzyka zdarzeń niepożądanych u gatunku niedocelowego — psów. W odniesieniu do propozycji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, by w ostrzeżeniach na etykietach opakowań produktu rozszerzyć informacje na temat narażenia gatunków niedocelowych oraz wyłączać dodatkowe ostrzeżenie na każdym cylindrze, CVMP uznał, że nie wyeliminowałoby to w dostatecznym stopniu zwiększonego ryzyka związanego ze zwracaniem bolusów zawierających tabletki monenzyny. Propozycja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, aby zbadać możliwość zastosowania w wyrobie substancji o gorzkim smaku, zasługuje na uwagę, jednak ponieważ jest ona dopiero rozważana, obecnie nie można jej uznać za odpowiedni środek eliminacji stwierdzonego ryzyka dla gatunków niedocelowych.

3. Aspekty skuteczności

Opisane powyżej zidentyfikowane problemy jakościowe powodują zwracanie wyrobu, który nadal zawiera tabletki monenzyny, wskutek czego leczone zwierzęta nie otrzymują pełnej dawki monenzyny przez przewidziany czas, a zatem zachodzi sytuacja nieoptymalnego dawkowania. Rodzi to wątpliwości dotyczące skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. W ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii otrzymywano zgłoszenia o braku skuteczności.

Dyskusja

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 31 stycznia 2024 r. zgłosił sygnał do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, oceniając przejawy „braku skuteczności” i „zwracania” w odniesieniu do przypadków związanych z niepełnym rozpuszczeniem tabletek monenzyny w wyrobie. Uwzględniono także zgłoszenia dotyczące „przemieszczania się implantu”.

Raport sygnalizacyjny obejmował przypadki zgłoszone w systemie EudraVigilance Veterinary w 2023 r., a także łączną liczbę przypadków od czasu wprowadzenia weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu. W okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2023 r. zgłoszono 81 przypadków „braku skuteczności”, 493 przypadki „przemieszczania się implantu” (z czego 326 przypadkom towarzyszyło niepełne rozpuszczenie się tabletek) oraz 338 przypadków „zwracania” (z czego 236 przypadkom towarzyszyło niepełne rozpuszczenie się tabletek). Powyższe zgłoszenia z 2023 r. stanowią odpowiednio 65%, 78% i 82% wszystkich zarejestrowanych dotychczas zgłoszeń o tej samej charakterystyce, co wskazuje na znaczny wzrost częstości takich zgłoszeń w 2023 r. w porównaniu z poprzednimi latami.

Podczas oceny ósmego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) w 2021 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wspominał o zastąpieniu materiału, z którego wykonano wyrób, materiałem o większej odporności na odkształcenia. Zmiana materiału wynikała z zaprzestania produkcji polipropylenu przez dostawcę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uważał jednak, że można się dzięki temu spodziewać ograniczenia przypadków złamań skrzydełek, a tym samym zmniejszenia częstotliwości zwracania, i zobowiązał się prowadzić ocenę wpływu tej zmiany w drodze dalszego monitorowania zgłoszeń dotyczących zwracania. Biorąc pod uwagę, że zgłaszane przypadki zwracania bolusów (z niecałkowicie rozpuszczonymi tabletkami) przypisywano tej wadzie jakościowej, nie jest jasne, czy i jaki wpływ miała zmiana materiału ani w jakim stopniu za zwracanie bolusów odpowiada złamanie skrzydełek. W związku z tym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu został poproszony o przedstawienie aktualnych informacji na ten temat w ramach wyjaśnień ustnych na posiedzeniu CVMP w kwietniu 2024 r. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdził, że od jej wprowadzenia w 2020 r. zmiana na materiał o większej odporności na odkształcenia nie korelowała z żadnymi trendami w zakresie wad produktu ani przypadków zwracania.

Ze względu na charakter weterynaryjnego produktu leczniczego jako systemu o ciągłym uwalnianiu fakt nieuwolnienia substancji czynnej zgodnie z przeznaczeniem przez okres około 95 dni budzi wątpliwości, czy leczone zwierzęta otrzymują niezbędną dawkę monenzyny. Zależność między przypadkami zwracania wyrobu z nierozpuszczonymi tabletkami a częstszymi zgłoszeniami „braku skuteczności” od 2021 r. wskazuje na zwiększone ryzyko niepełnego i nieoptymalnego podania dawki, co z kolei podaje w wątpliwość skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do przewidzianego używania. Po podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego użytkownik oczekuje, że produkt pozostanie na miejscu i będzie uwalniał monenzynę do organizmu leczonego zwierzęcia przez około 95 dni, ograniczając w ten sposób częstość występowania ketozy u krów mlecznych i jałówek w okresie okołoporodowym, u których występuje ryzyko rozwinięcia się ketozy. Niekompletne uwalnianie monenzyny związane ze zwracaniem bolusów zawierających tabletki z tą substancją stwarza z natury rzeczy ryzyko nieoptymalnego/niepełnego dawkowania u leczonych zwierząt.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu argumentował, że chociaż odnotowano szereg doniesień o podejrzanym braku skuteczności, nieliczne zawierały dość informacji, by potwierdzić, że u leczonych zwierząt rozwinęła się ketoza kliniczna, a wiele sprawozdań z góry zakładało brak skuteczności ze względu na obecność tabletek monenzynowych w zwróconych bolusach. Choć można się zgodzić, że sprawozdania z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie zawsze zawierają wystarczające informacje, by dowieść, że zgłaszany „brak skuteczności” miał miejsce w praktyce, nie zmienia to faktu, że jeśli zwracany bolus nadal zawiera tabletki monenzyny, to leczone zwierzę nie otrzymało zamierzonej dawki, a zatem ilość monenzyny podanej zwierzęciu jest mniejsza niż dawka, która posłużyła do wykazania skuteczności na potrzeby wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W tych okolicznościach nie można zakładać skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

W odpowiedzi na pytania zadane w trakcie badania wady jakościowej posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawił następujące informacje:

2023	sty-mar		kwi-cze		lip-wrz		paź-gru		sty-gru	
OZNACZENIE	Liczba przypadków	Niepełne rozpuszczenie	Liczba przypadków	Niepełne rozpuszczenie	Liczba przypadków	Niepełne rozpuszczenie	Liczba przypadków	Niepełne rozpuszczenie	Liczba przypadków	Niepełne rozpuszczenie
Zwrócenie	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Przemieszczenie implantu	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Zwrócenie albo przemieszczenie implantu	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Wada produktu *	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Zgodnie ze zgłoszeniem w IRIS		63		77		87		112		339

*Brak przypadków z kodem „Wada produktu” bez drugiego oznaczenia „Przemieszczenie implantu” albo „Zwrócenie”

W tabeli przedstawiono przypadki „zwrócenia”, „przemieszczenia implantu” i „wady produktu” w odniesieniu do problemu niecałkowitego rozpuszczenia tabletek w 2023 r., w podziale na kwartały. Łatwo zauważyć, że duża liczba przypadków z tymi oznaczeniami zgłoszonych w 2023 r. również wskazuje na problemy związane z uwalnianiem produktu.

Podsumowanie i wnioski

Biorąc pod uwagę wzrost liczby zgłoszeń z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii potwierdzających brak skuteczności produktu Kexxtone od czasu zgłoszenia wady jakościowej oraz znaczny wzrost przypadków zwracania bolusów zawierających nierozpuszczone tabletki w 2023 r. (i dalej w 2024 r.), CVMP stwierdził istnienie poważnych wątpliwości co do skuteczności tego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Zdaniem CVMP nieuwolnienie całej zamierzonej dawki monenzyny w przewidywanym okresie dawkowania (około 95 dni) podważa skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego. Komitet stwierdził również, że ponieważ posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może zagwarantować, że zidentyfikowane problemy jakościowe nie występują w seriach znajdujących się obecnie na rynku, skuteczność wprowadzonych do obrotu serii produktu Kexxtone jest wątpliwa.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W ramach bieżącej procedury posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu został poproszony o wyjaśnienie, czy stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Kexxtone nadal jest dodatni i czy serie obecnie wprowadzone do obrotu oraz zwalniane na rynek mogą stwarzać ryzyko dla zdrowia zwierząt lub dla środowiska.

W ramach ustnych wyjaśnień złożonych w kwietniu 2024 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wskazał, że Kexxtone jest jedynym wprowadzonym do obrotu weterynaryjnym produktem leczniczym z konkretnym wskazaniem do zmniejszania częstości występowania ketozy. Komitet uznał jednak, że istnieją inne sposoby zapobiegania ketozie, takie jak zapewnienie odpowiedniego spożycia paszy czy diety, które dostarczają niezbędnych składników odżywczych w późnym okresie zasuszenia lub bezpośrednio po ocieleniu. Na rynku istnieją również inne metody zarówno zapobiegania, jak i leczenia ketozy u krów.

Ponadto należy zauważyć, że Grupa Robocza Pojedynczych Punktów Kontaktowych ds. Niedoborów Leków (SPOC) w EMA oceniła stopień krytyczności potencjalnego niedoboru produktu Kexxtone w Unii Europejskiej. Chociaż nie wszystkie właściwe organy krajowe państw UE/EOG ds. leków weterynaryjnych są reprezentowane w składzie grupy roboczej SPOC (21 właściwych organów krajowych), w ankiecie uczestniczyło 15 właściwych organów krajowych i żaden z nich nie przypisał niedoborowi tego weterynaryjnego produktu leczniczego charakteru krytycznego. Ponadto wskazały one na dostępność innych sposobów postępowania dotyczących ketozy u bydła. Na podstawie otrzymanych informacji zwrotnych uznano, że ewentualny niedobór produktu Kexxtone nie będzie miał krytycznego wpływu na państwa członkowskie UE/EOG.

Po rozważeniu wszystkich wyjaśnień dostarczonych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak opisano powyżej, CVMP stwierdził, że zidentyfikowane problemy jakościowe obniżają skuteczność produktu Kexxtone, ponieważ uniemożliwiają leczonemu bydłu otrzymanie dawki monenzyny, która posłużyła do wykazania skuteczności na potrzeby wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto wspomniane problemy jakościowe doprowadziły do narażenia na substancję czynną monenzynę gatunków niedocelowych, a w konsekwencji do toksyczności i skutków śmiertelnych u psów. Ogólnie rzecz biorąc, CVMP orzekł, że stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła nie można już uznawać za dodatni, dopóki wątpliwości wynikłe ze zidentyfikowanych problemów jakościowych nie zostaną w zadowalającym stopniu wyeliminowane.

Należy zauważyć, że CVMP należycie rozważył propozycję złożoną w kontekście bieżącej procedury przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, by wycofać wyłącznie serie wyprodukowane w okresie od lipca 2021 r. do marca 2022 r., ale uznał, że byłoby to niewystarczające z następujących powodów:

- Zdaniem posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podstawową przyczyną niepełnego rozpuszczania się tabletek jest zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej wdrożona w maju 2021 r. Jeśli tak jest w istocie, nie można mieć zaufania do jakości serii zwalnianych aż do momentu odwrócenia tej zmiany.
- Zmiany w zakresie wytwarzania produktu końcowego wprowadzone w marcu 2022 r. i listopadzie 2023 r. nie wystarczyły do rozwiązania problemu niepełnego uwalniania. Dodatkowe potwierdzenie tego stanu rzeczy stanowi fakt, że zgłoszenia podobnych zdarzeń niepożądanych dotyczyły co najmniej 24 serii wyprodukowanych w okresie od marca do sierpnia 2022 r.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP rozważył procedurę wszczętą na podstawie art. 130 ust. 4 rozporządzenia (UE) 2019/6 w odniesieniu do produktu Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła (monenzyna).

- CVMP zauważył, że zidentyfikowane problemy jakościowe produktu Kexxtone prowadzą do zwracania przez zwierzę wyrobu, który nadal zawiera nierozpuszczone tabletki z monenzyną.
- CVMP zapoznał się ze wszystkimi dostępnymi danymi, w tym danymi dostarczonymi na piśmie i w ramach ustnych wyjaśnień przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dotyczącymi braków jakościowych produktu Kexxtone, potencjalnego braku skuteczności u bydła, zdarzeń niepożądanych u gatunku niedocelowego — psów, a także ogólnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- CVMP zauważył, że obecnie nie ma zwalidowanej metody pozwalającej na rozróżnienie serii o dopuszczalnej i niedopuszczalnej jakości, jeśli chodzi o rozpuszczanie się tabletek in vivo.
- CVMP zauważył, że chociaż w procesie wytwarzania podjęto pewne działania naprawcze i zapobiegawcze, to ich skuteczność w odniesieniu do niepełnego rozpuszczania się tabletek nie została odpowiednio wykazana i potwierdzona, skoro nadal wpływały zgłoszenia z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące serii wyprodukowanych po ich wdrożeniu.
- CVMP zauważył również, że procedury zmiany mające na celu wdrożenie niektórych wskazanych działań naprawczych i zapobiegawczych nie zostały jeszcze wszczęte przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- CVMP uznał, że informacje potwierdzające ryzyko zwiększonego narażenia gatunku niedocelowego — psów na zwrócone wyroby wciąż zawierające nierozpuszczone tabletki budzą poważne wątpliwości co do bezpieczeństwa. Nadal zgłaszane są poważne zdarzenia niepożądane u psów, w tym przypadki śmiertelne. W 2023 r. zgłoszono 31 przypadków śmiertelnych u psów, a w pierwszych trzech miesiącach 2024 r. doniesiono o 9 takich przypadkach.
- CVMP wziął pod uwagę wszystkie środki zmniejszające ryzyko zaproponowane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i stwierdził, że te już wdrożone nie pozwoliły w zadowalający sposób wyeliminować ryzyka zdarzeń niepożądanych u gatunku niedocelowego — psów, zaś pozostałych nie można wdrożyć natychmiast.
- CVMP zwrócił uwagę na wzrost liczby zgłoszeń w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii potwierdzający brak skuteczności produktu Kexxtone oraz zwiększoną liczbę zwracanych bolusów zawierających tabletki z monenzyną. Nieprawidłowości w zakresie zamierzonego uwalniania tabletek z wyrobu do organizmu zwierzęcia utrudniają otrzymanie przez leczone zwierzę właściwej dawki monenzyny w odniesieniu do wskazania weterynaryjnego produktu leczniczego i okresu leczenia przewidzianego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, co obniża skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego.

W związku z powyższym CVMP stwierdził, że dopóki wątpliwości wynikłe ze zidentyfikowanych problemów jakościowych nie zostaną w zadowalającym stopniu wyeliminowane, stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła nie można już uznawać za dodatni.

W konsekwencji CVMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Ponadto dla zachowania ostrożności w celu zapobieżenia dalszemu narażeniu, a tym samym w celu minimalizacji ryzyka kolejnych poważnych zdarzeń niepożądanych, CVMP uznał, że zważywszy na szacowaną ilość weterynaryjnego produktu leczniczego znajdującą się w łańcuchu dystrybucji, wszystkie serie przedmiotowego produktu powinny zostać wycofane z obrotu na wszystkich poziomach łańcucha dystrybucji, tj. na poziomie hurtowni, sprzedawców detalicznych i użytkowników (lekarzy weterynarii/rolników).

CVMP zalecił także, aby posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawił plan komunikacji na ten temat oraz materiały przeznaczone do bezpośredniej dystrybucji wśród lekarzy weterynarii i innych pracowników weterynaryjnych informujące o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jest to zgodne z wytycznymi dotyczącymi dobrej praktyki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii weterynaryjnej¹, a dokumenty te należy przedłożyć CVMP do zatwierdzenia podczas posiedzenia CVMP w maju 2024 r.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Kexxtone posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien w zadowalający sposób spełnić warunki opisane poniżej i przedstawić rzetelne dane naukowe potwierdzające dodatni stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego.

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

Aneks II

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Kexxtone 32,4 g system dożwaczowy o ciągłym uwalnianiu dla bydła posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany przedstawić rzetelne dane naukowe potwierdzające dodatni stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien spełnić następujące warunki:

1. należy ostatecznie potwierdzić podstawową przyczynę niecałkowitego rozpuszczania się tabletek oraz przedsięwziąć odpowiednie działania naprawcze i zapobiegawcze w celu zaradzenia tej przyczynie, które powinny obejmować co najmniej następujące środki:
 - a. opracowanie różnicującej metody zwalniania produktu gotowego pozwalającej na rozróżnienie serii o dopuszczalnej i niedopuszczalnej jakości, jeśli chodzi o rozpuszczanie się tabletek *in vivo*, i dodanie takiego nowego testu do specyfikacji zwalniania;
 - b. wprowadzenie konkretnych dodatkowych śródprocesowych środków kontroli substancji czynnej i granulatu przed tabletkowaniem oraz wszelkich innych środków kontroli procesu uznanych za kluczowe do kontrolowania uwalniania *in vivo*;
 - c. określenie konkretnych zmian w procesie granulacji i dostosowanie śródprocesowych środków kontroli;
2. należy podjąć odpowiednie działania umożliwiające łatwą identyfikację wyprodukowanych w przyszłości cylindrów, nawet po utracie obu skrzydełek;
3. należy zaprezentować strategię komunikacyjną mającą na celu zwiększenie świadomości zagrożenia, jakie stanowią dla gatunków niedocelowych zwrócone bolusy zawierające tabletki z monenzyną.

Zaleca się zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do czasu spełnienia wszystkich warunków. W razie potrzeby należy złożyć odpowiednie wnioski o zmianę w odniesieniu do wyżej wymienionych warunków.