

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

# **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder**

## **1. Einleitung**

Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder (im Folgenden „Kexxtone“) ist ein Tierarzneimittel, das den Wirkstoff Monensin enthält. Es wurde im Jahr 2013 über das zentralisierte Verfahren zugelassen und ist für die Reduzierung der Häufigkeit von Ketosen bei Milchkühen/Färsen in der peripartalen Phase, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine Ketose entwickeln, bestimmt.

Kexxtone ist eine Formulierung von Monensin-Natrium mit kontinuierlicher Freigabe in Tablettenform in einem Polypropylen-Abgabesystem. Im Kunststoffzylinder des Systems, der über Halteflügel aus Kunststoff verfügt, sind zwölf Tabletten gestapelt. Diese Art der Darreichungsform für Rinder wird häufig als Bolus bezeichnet, und dieser Begriff wird auch in diesem Dokument verwendet. Der Kunststoffzylinder hat eine Öffnung, durch die die Tabletten im Pansen Feuchtigkeit ausgesetzt werden. Im Pansen nehmen die Tabletten durch die Öffnung hindurch Wasser auf und bilden ein weiches Gel, das dann durch die Wirkung einer Feder durch die Öffnung extrudiert wird. Die Feder sorgt dafür, dass die Tabletten zu der Öffnung geschoben werden, um eine kontinuierliche Freigabe während des „Abgabezeitraums“ zu erreichen. Das System ist dazu ausgelegt, mindestens für die Dauer des etwa 95-tägigen Abgabezeitraums im Pansen zu verbleiben. Wenn sich die Flügel jedoch im Pansen vom Zylinder lösen, wird das System durch Regurgitation über das Maul ausgeschieden.

Aufgrund von Mängeln in der Qualität von Kexxtone, die zu einer Regurgitation des Systems führten, obwohl es noch Monensin-Tabletten enthielt, und der Zunahme damit verbundener unerwünschter Ereignisse, die bei Nicht-Zieltierarten (Hunden) für dieses Tierarzneimittel berichtet wurden, wurde ein Verfahren wegen Qualitätsmängeln eingeleitet. Im Rahmen dieses Verfahrens wurden die folgenden Bedenken geäußert:

- a) Unzulänglichkeiten bei der vorgesehenen Freigabe der Tabletten aus dem System an die behandelten Tiere lassen Zweifel daran aufkommen, ob die behandelten Tiere die richtige Dosis erhalten; eine suboptimale Dosierung wirft wiederum Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit des Tierarzneimittels auf. Im Rahmen der Pharmakovigilanz sind Berichte über mangelnde Wirksamkeit eingegangen.
- b) Die Regurgitation von Systemen, die noch Monensin-Tabletten enthalten, kann zur Exposition anderer Tierarten gegenüber dem Tierarzneimittel führen. Im Jahr 2023 wurde über den Tod von 31 Hunden berichtet, der mit der Exposition der Hunde gegenüber regurgitierten Kexxtone-Systeme in Verbindung gebracht wurde.

Nach den Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kexxtone sind die Qualitätsprobleme auf bestimmte Chargen beschränkt, die im „Schwerpunktzeitraum“ (Juli bis November 2021) hergestellt wurden, und 57 Chargen aus diesem Zeitraum wurden zurückbehalten. Es besteht jedoch Unklarheit darüber, wie viele Chargen, die in diesem Zeitraum hergestellt wurden, freigegeben wurden, sowie über den Grund, warum der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beschloss, nur Chargen, die in diesem Zeitraum hergestellt wurden, zu blockieren, obwohl alle Chargen technisch den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen festgelegten Spezifikationen entsprachen.

Darüber hinaus nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einige Anpassungen an Herstellungsparametern des Endprodukts innerhalb der bei der Prozessvalidierung genehmigten Bereiche vor, die im März 2022 und November 2023 implementiert wurden, um die festgestellten

Qualitätsmängel (Unzulänglichkeiten bei der geplanten Freigabe der Monensin-Tabletten aus dem System) zu beheben. Folglich wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keinerlei Anträge zur Änderung der Herstellungs- und Kontrollmethoden oder der aktuellen Spezifikationen für diese Änderungen eingereicht.

Mit den gemeldeten unerwünschten Ereignissen im Verbindung mit den Qualitätsmängeln standen andere Chargen als diejenigen, die innerhalb des Schwerpunktzeitraums hergestellt wurden, im Zusammenhang. Darüber hinaus stieg die Zahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse (im Zusammenhang mit „Regurgitation“, „Implantatbewegung“, „mangelnde Wirksamkeit“ oder „Produktmangel“) im Laufe des Jahres 2023 an, und dieser Trend setzte sich in den ersten Monaten des Jahres 2024 fort.

Auf der Grundlage der vorstehenden Ausführungen hielt es der Europäischen Kommission (EK) nicht für plausibel zu schlussfolgern, dass die festgestellten Qualitätsprobleme mit den im März 2022 und im November 2023 eingeführten Anpassungen des Herstellungsprozesses in zufriedenstellender Weise behoben werden konnten.

Daher ersuchte die Europäische Kommission am 14. März 2024 den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) um die Einleitung eines Verfahrens gemäß Artikel 130 Absatz 4 der Verordnung (EU) 2019/6 für das zentral zugelassene Tierarzneimittel Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder.

Der CVMP wurde ersucht, ein wissenschaftliches Gutachten zu folgenden Fragestellungen abzugeben:

- ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Kexxtone unter den derzeitigen Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen, einschließlich der im Dossier enthaltenen Aspekte der Herstellung und Kontrolle, weiterhin positiv ist;
- ob die auf dem Markt freigegebenen Chargen von Kexxtone ein Risiko für die Tiergesundheit oder die Umwelt darstellen und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen deshalb aufgefordert werden sollte, diese Chargen zurückzurufen;
- ob der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestimmte Maßnahmen/Aktionen ergreifen bzw. durchführen sollte, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für Kexxtone sicherzustellen. Wenn diese Fragen zu bejahen sind, sollten solche Maßnahmen/Aktionen identifiziert werden.

Am 29. März 2024 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Agentur mit, nach dem Verfahren, bei dem diese Angelegenheit ursprünglich im Rahmen von Qualitätsmängeln geprüft wurde, und bis zum Abschluss des Verfahrens nach Artikel 130 Absatz 4 die Vermarktung von Kexxtone in der EU proaktiv unterbrochen zu haben.

Im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 130 Absatz 4 wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu einer Anhörung vor dem CVMP am 16. April 2024 eingeladen. Der CVMP berücksichtigte alle verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen der Anhörung vorgebracht wurden. Nachstehend sind die wichtigsten Informationen zusammengefasst.

## **2. Wissenschaftliche Beurteilung**

Qualitätsmängel bei Kexxtone haben zu einer Regurgitation des Systems geführt, während es noch Monensin-Tabletten enthält. Solche Ereignisse geben wiederum Anlass zu Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bei Rindern als Zieltierart und der Exposition anderer Tierarten gegenüber dem

Tierarzneimittel (bei Hunden, die eine Nicht-Zieltierart darstellen, wurden unerwünschte Ereignisse gemeldet).

## 1. Qualitätsaspekte

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde eine Untersuchung eingeleitet, die sich auf die Qualität der zwischen Juli und November 2021 produzierten Chargen konzentrierte. Er bestätigte, Veränderungen bei der Herstellung als potenzielle Grundursache identifiziert zu haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm einige Anpassungen an den Herstellungsparametern vor, um die festgestellten Qualitätsmängel zu beheben. Insbesondere wurde im März 2022 eine Änderung bei der Routineherstellung des Endproduktes vorgenommen, und im November 2023 wurde eine weitere Änderung eingeführt, die nachstehend beschrieben wird.

Trotz der Einführung dieser Prozessänderungen waren jedoch auch Chargen, die nach März 2022 hergestellt wurden, in die gemeldeten unerwünschten Ereignisse involviert. Daher waren die bisher eingeführten Änderungen nicht wirksam, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug im Rahmen dieses Verfahrens eine Reihe zusätzlicher Korrektur- und Präventionsmaßnahmen (CAPAs) vor, die Änderungen an der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfordern werden, aber noch nicht umgesetzt wurden. Dazu gehören:

- Registrierung spezifischer Änderungen im Granulationsprozess.
- Implementierung spezifischer zusätzlicher Inprozesskontrollen des Wirkstoffs und des Granulats vor der Tablettierung.
- Rückkehr zum vorherigen Wirkstoffherstellungsprozess, indem zwei Änderungen im Wirkstoffherstellungsprozess rückgängig gemacht werden. Einer dieser Änderungen wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen als die Grundursache für die unvollständige Tablettenabgabe *in vivo* identifiziert.
- Zusätzliche Angabe der Formnummer oben am Zylinder zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit und zur Ermöglichung der Identifizierung der Charge des über Regurgitation ausgeschiedenen Zylinders im Falle des Fehlens der Flügel.
- Verbesserung der Form- und Flügelgestaltung, um eine Regurgitation zu vermeiden.
- Entwicklung einer Methode zur Unterscheidung zwischen Chargen des Fertigprodukts von akzeptabler und von inakzeptabler Qualität.

## Diskussion

Im Zusammenhang mit diesem Verfahren gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass er eine der im Mai 2021 eingeführten Änderungen des Wirkstoffherstellungsprozess als Grundursache für den Produktmangel in Form einer unvollständigen Abgabe der Tabletten betrachtet („identifiziertes Qualitätsproblem“). Nach Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte diese Änderung zu Shifts bei den Kexxtone-Mikronisations- und Granulationsprozessen.

Im März 2022 wurden Änderungen an den Einstellungen der Granulatorgeräte vorgenommen. Im November 2023 wurde eine weitere Änderung in den Granulierungsprozess eingeführt. Diese Änderungen wurden nicht als Änderungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Auffassung war, dass sie im Einklang mit der freigegebenen Prozessvalidierung innerhalb der für das Tierarzneimittel genehmigten Spannen liegen.

Laut dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ergab die Prozessüberwachung vor und nach der im November 2023 eingeführten Änderung des Granulierungsprozesses Veränderungen des Granulats, die nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen dessen Qualität verbessern und eine angemessene Abgabe des Tierarzneimittels *in vivo* gewährleisten. Eine der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen ist eine zusätzliche Inprozesskontrolle mit Berücksichtigung einer Spezifikation für das Granulat.

Der in der Freigabespezifikation für Kexxtone enthaltene Gel-Extrusionstest hat sich nun als ungeeignet erwiesen, um zwischen Chargen mit akzeptabler und mit inakzeptabler Tablettenabgabe *in vivo* zu unterscheiden. In der Anhörung verpflichtete sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Entwicklung einer Methode zur Unterscheidung zwischen Chargen des Endprodukts von akzeptabler und von inakzeptabler Qualität. Die Entwicklung eines solchen Tests läuft derzeit, und es war dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht möglich, einen genauen Zeitrahmen für seine Fertigstellung anzugeben. Bis eine solche Methode entwickelt und validiert worden ist, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Anwendung eines anderen Tests zur Vorhersage einer akzeptablen Tablettenabgabe vor, die während der Arzneimittelentwicklung und bei Änderungen der Herstellung verwendet wurde. Die Methode wurde jedoch nicht als Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen genehmigt und ist nicht validiert, und es wurden keine Akzeptanzkriterien festgelegt. Die Methode wird nur zu Vergleichszwecken verwendet.

Für die zusätzlichen Grenzwerte bei der Inprozesskontrolle des Wirkstoffs und des Granulats verpflichtete sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, eine Änderung einzureichen.

Was die vorgeschlagene Korrektur- und Präventionsmaßnahme zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit des Tierarzneimittels im Feld im Falle einer Regurgitation anbelangt, steht noch aus, dass ein Kennzeichnungssystem für den Zylinder des Systems eingeführt wird, damit die Information auch dann noch vorhanden ist, wenn sich beide Flügel ablösen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen äußerte die Absicht, einen Änderungsantrag einzureichen.

Die vorgeschlagene Korrektur- und Präventionsmaßnahme zur Verbesserung der Flügelkonstruktion, um deren Haltbarkeit zu erhöhen, ist eine nicht-pharmazeutische Intervention zur Verringerung der Inzidenz von Regurgitation. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug einen Änderungsantrag vor.

In der Anhörung gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ferner an, zu beabsichtigen, unverzüglich zum vorherigen Wirkstoffherstellungsprozess zurückzukehren und den Herstellungsprozess für das Endprodukt noch einmal zu prüfen. Der Zeitrahmen für diese Korrektur- und Präventionsmaßnahme ist unklar.

### **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Im Zusammenhang mit diesem Verfahren gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass er eine der im Mai 2021 eingeführten Änderungen des Wirkstoffherstellungsprozess als Grundursache für den Produktmangel in Form einer unvollständigen Abgabe betrachtet. In Anbetracht der zahlreichen Veränderungen, die danach im Herstellungsprozess stattgefunden haben, und der zahlreichen Faktoren, die zu den festgestellten Qualitätsmängeln beigetragen haben könnten, war der CVMP jedoch der Ansicht, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weitere Nachweise vorlegen sollte, um die zugrunde liegende Ursache für die unvollständige Tablettenabgabe zu bestätigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug mehrere Korrektur- und Präventionsmaßnahmen vor, um die festgestellten Qualitätsmängel zu beheben, und bislang wurden nur wenige dieser Maßnahmen umgesetzt. Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgelegten

Nachweise nicht zweifelsfrei bestätigen, dass die festgestellten Qualitätsprobleme mit diesen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen behoben werden können, und verwies darauf, dass Chargen, die nach der Umsetzung einiger dieser Korrektur- und Präventionsmaßnahmen hergestellt wurden, Gegenstand von Pharmakovigilanzberichten waren. Darüber hinaus erfordert die Umsetzung der vorgeschlagenen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen eine weitere Prüfung im Rahmen eines Änderungsverfahrens. Die anderen Korrektur- und Präventionsmaßnahmen müssen noch umgesetzt werden. Daher ist es nach Auffassung des CVMP nicht möglich, Schlussfolgerungen darüber zu ziehen, ob die Herstellung von Chargen angemessener Qualität damit sichergestellt werden kann.

Alle Chargen, die Gegenstand von Berichten über unerwünschte Ereignisse waren, haben alle Inprozesskontrollen und Tests zur Freigabe des Endprodukts bestanden. Das zeigt, dass die vorhandenen Kontrollen nicht ausreichen, um die Einheitlichkeit wichtiger Produktqualitätsmerkmale zu gewährleisten, die ihrerseits eine zufriedenstellende und einheitliche Leistung des Tierarzneimittels bei der klinischen Verwendung gewährleistet.

Die derzeitigen Inprozesskontrollen und Produktspezifikationen erlauben keine ausreichende Unterscheidung, und derzeit steht kein Test zur Verfügung, der die Effektivität der Korrektur- und Präventionsmaßnahmen belegt oder die Unterscheidung zwischen Chargen von akzeptabler und von inakzeptabler Qualität in Bezug auf die Tablettenabgabe *in vivo* ermöglicht. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, vorübergehend einen nichtvalidierten Test ohne festgelegte Prüfbedingungen und Akzeptanzkriterien anzuwenden, bis eine diskriminatorische Endproduktmethode entwickelt und validiert worden ist, wird nicht als geeignet erachtet, um zu bestätigen, dass Chargen von akzeptabler Qualität sind.

Darüber hinaus stehen andere nicht-pharmazeutische Interventionen zur Verringerung der Häufigkeit von Regurgitation und zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit ebenfalls noch aus.

## **2. Sicherheitsaspekte**

Der Wirkstoff von Kexxtone (Monensin) ist für Hunde toxisch. Die häufigsten Wirkungen von Monensin bei Hunden sind Anorexie, Erbrechen, Muskelschwäche, Ataxie, fortschreitende Parese/Paralyse, Festliegen, Arrhythmien, Krampfanfälle und Tod. Der genaue Mechanismus der Toxizität bei Hunden ist nicht bekannt.

Die durch diesen Qualitätsmangel bedingte Regurgitation eines Bolus von Monensin-Tabletten stellt ein erhöhtes Risiko einer Intoxikation bei Nicht-Zieltierarten (insbesondere Hunden) dar. Dieses erhöhte Risiko scheint durch die vermehrte Meldung von unerwünschten Ereignissen (einschließlich Todesfällen) bei Hunden in den Jahren 2023/2024 (basierend auf Daten aus der Datenhaltung) im Zusammenhang mit der Exposition der Tiere gegenüber regurgitierten Kexxtone-Systemen bestätigt zu werden.

### **Diskussion**

Im August 2022 meldete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 21 Fälle (darunter 8 Todesfälle) bei Hunden im Zeitraum 1. August 2020 bis 15. Juni 2022 an die Pharmakovigilanz-Datenbank. Die klinischen Anzeichen bei den Hunden in diesem Zeitraum waren erhöhte Leberenzyme, Parese und Kollaps. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen kam zu dem Schluss, dass die Exposition von Hunden weiterhin überwacht werden muss.

Die letzte Mitteilung an die Pharmakovigilanz-Datenbank erfolgte am 31. Januar 2024, es wurde jedoch keine Exposition von Hunden erwähnt. Der Datenhaltungsanalyse zufolge sind jedoch zwischen Januar 2023 und März 2024 54 neue Fälle von Vergiftung bei Hunden eingegangen (47 davon im Jahr 2023).

Aus diesen im Jahr 2023 und in den ersten Monaten des Jahres 2024 eingegangenen Fällen geht hervor, dass Hunde eine unbekannte Menge Monensin fraßen und 40 Todesfälle bei Hunden auftraten.

Der CVMP nahm die bestehenden Risikominderungsmaßnahmen zur Kenntnis: Warnhinweise in der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels und der Packungsbeilage; Aufklärungsprogramme und Materialien für Tierärzte und Landwirte in den EU-Ländern; Einprägung der Beschreibung des Wirkstoffs Monensin auf dem System; kontinuierliche Verbesserung und Überwachung des Designs und der Eigenschaften des Produkts zur Minimierung von Regurgitation im Zusammenhang mit Produktmängeln; aktive Entwicklung einer Methode zur Unterscheidung zwischen akzeptablen und inakzeptablen Endprodukten zur Gewährleistung einer angemessenen Tablettenabgabe *in vivo* und somit Minimierung der potenziellen Exposition von Nicht-Zieltierarten. Trotz dieser Maßnahmen war jedoch 2023 ein Anstieg der gemeldeten Fälle von unerwünschten Ereignissen bei Hunden zu verzeichnen, der sich 2024 fortsetzte.

Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen deuten die Pharmakovigilanzdaten darauf hin, dass die vermehrte Meldung von Regurgitation mit der Zunahme der Berichte über Qualitätsmängel mit unvollständiger Tablettenabgabe korreliert, aber nicht auf einen tatsächlichen Anstieg der Häufigkeit der Regurgitation zurückzuführen ist und daher das Risiko für Hunde aufgrund unvollständiger Tablettenabgaben nicht gestiegen ist.

Ergänzend zu den bereits bestehenden Risikominderungsmaßnahmen schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Warnhinweise auf der Produktverpackung in Bezug auf die Exposition von Nicht-Zieltierarten zu verstärken, einen zusätzlichen Warnhinweis in Bezug auf Hunde auf jedem einzelnen Zylinder anzubringen, und die Möglichkeit zu prüfen, einen Bitterstoff in den Zylinder aufzunehmen, um die Aufnahme durch Nicht-Zieltierarten zu verhindern. Ferner schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine zusätzliche EU-weite Aufklärungskampagne über die Entsorgung der Zylinder und die Vermeidung der Exposition von Nicht-Zieltierarten und die Gefahren für landwirtschaftliche Betriebe im Allgemeinen vor.

### **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Der CVMP war der Auffassung, dass die Korrelation zwischen regurgitierten Produkten mit unvollständiger Tablettenabgabe und der verstärkten Meldung unerwünschter Ereignisse bei Nicht-Zieltierarten (Hunden) seit der Feststellung des Qualitätsmangels auf ein erhöhtes Risiko einer Vergiftung bei Tieren hindeutet, die nicht der Zieltierart angehören.

Die Beteuerung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass kein erhöhtes Risiko für Nicht-Zieltierarten besteht, stimmt nicht mit den vorliegenden Pharmakovigilanzdaten überein. Tatsächlich scheint gemäß den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Informationen die Anzahl der Berichte über Regurgitation oder Bewegung des Implantats im Zusammenhang mit einer unvollständigen Tablettenabgabe (d. h. Boli, die Monensin-Tabletten enthalten, nach 95 Tagen) im Laufe des Jahres 2023 gestiegen zu sein. Darüber hinaus wurde die Auffassung vertreten, dass das Risiko für Nicht-Zieltierarten aufgrund dieses Qualitätsmangels gestiegen ist, da eine höhere Anzahl an regurgitierten Boli gemeldet wurde, die Monensin-Tabletten enthalten, selbst wenn man akzeptiert, dass die Gesamthäufigkeit der Regurgitation von Boli nicht zugenommen hat (sondern lediglich deren Meldung aufgrund des Vorhandenseins von Monensin-Tabletten).

Wie der Ausschuss feststellt, behauptete der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zwar, als Reaktion auf die festgestellten Qualitätsmängel einige Anpassungen der Herstellungsparameter vorgenommen und diese Anpassungen seit März 2022 umgesetzt zu haben, aber die Tatsache bleibt bestehen, dass die Meldung von Vergiftungen (einschließlich Todesfällen) bei Hunden im Jahr 2023 gestiegen ist und 2024 fortbesteht und seit März 2022 hergestellte Chargen umfasst. Dies deutet

darauf hin, dass trotz der bisher ergriffenen Risikominderungsmaßnahmen weiterhin ein erhöhtes Risiko für Nicht-Zieltierarten besteht.

Der CVMP stellte außerdem fest, dass es mit den bereits umgesetzten Maßnahmen zur Minimierung der Exposition von Nicht-Zieltierarten gegenüber Kexxtone nicht möglich war, dem Risiko unerwünschter Ereignisse bei Hunden, die keine Zieltierart darstellen, in zufriedenstellender Weise entgegenzuwirken. In Bezug auf den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die bestehenden Warnhinweise auf der Produktkennzeichnung zur Risikominderung bezüglich der Exposition von Nicht-Zieltierarten zu ergänzen und in jeden Zylinder einen zusätzlichen Warnhinweis einzuprägen, war der CVMP der Auffassung, dass damit dem erhöhten Risiko, das von regurgitierten Boli mit Monensin-Tabletten ausgeht, nicht angemessen Rechnung getragen werden kann. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Möglichkeit des Hinzufügens eines Bitterstoffs in das Produkt zu untersuchen, wird als zielführend betrachtet; da dies jedoch derzeit erst untersucht wird, kann es zu diesem Zeitpunkt nicht als angemessene Maßnahme betrachtet werden, um den festgestellten Risiken für Nicht-Zieltierarten zu begegnen.

### **3. Wirksamkeitsaspekte**

Die vorstehend erörterten identifizierten Qualitätsmängel haben zu einer Regurgitation des Produkts geführt, während es noch Monensin-Tabletten enthält, was dazu führt, dass die behandelten Tiere für die vorgesehene Dauer nicht die volle Menge Monensin erhalten, und die Dosierung somit suboptimal ist. Dies wirft daher Fragen hinsichtlich der Wirksamkeit des Tierarzneimittels auf. Im Rahmen der Pharmakovigilanz sind Berichte über mangelnde Wirksamkeit eingegangen.

#### **Diskussion**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte am 31. Januar 2024 eine Meldung bei der Pharmakovigilanz-Datenbank in Verbindung mit der Prüfung der Anzeichen „mangelnde Wirksamkeit“ und „Regurgitation“ in Bezug auf Fälle im Zusammenhang mit einer unvollständigen Abgabe von Monensin-Tabletten aus dem System ein. Es wurden auch Meldungen einer „Implantatbewegung“ berücksichtigt.

Die Signalmeldung umfasste die in EudraVigilance Veterinary im Jahr 2023 gemeldeten Fälle sowie die kumulierte Zahl der Fälle seit der ersten Vermarktung des Tierarzneimittels. Vom 1. Januar bis zum 31. Dezember 2023 wurden 81 Fälle von „mangelnder Wirksamkeit“, 493 Fälle von „Implantatbewegung“ (von denen 326 mit einer unvollständigen Tablettenabgabe verbunden waren) und 338 Fälle von „Regurgitation“ (von denen 236 mit einer unvollständigen Tablettenabgabe verbunden waren) gemeldet. Auf diese Berichte im Jahr 2023 entfallen 65 %, 78 % bzw. 82 % aller Berichte über die bisher gemeldeten Anzeichen, was einen erheblichen Anstieg der Häufigkeit solcher Berichte im Jahr 2023 im Vergleich zu den Vorjahren nahelegt.

Im Rahmen der Prüfung des 8. PSUR im Jahr 2021 erörterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Ersatz des Produktmaterials durch ein Material mit höherer Bruchdehnung. Die Umstellung auf dieses Material war auf die Einstellung der Polypropylenherstellung durch den Lieferanten zurückzuführen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte jedoch, dass eine Reduzierung des Flügelbruchs und damit eine Verringerung der Häufigkeit von Regurgitationen zu erwarten sei, und verpflichtete sich, die Auswirkungen dieser Änderung durch weitere Überwachung der Berichte über eine Regurgitation zu prüfen. Da berichtet wurde, dass regurgitierte Boli (mit unvollständiger Tablettenabgabe) mit diesem Qualitätsmangel in Zusammenhang stehen, war es unklar, welche Auswirkungen (sofern vorhanden) die Änderung des Gerätematerials hatte oder inwieweit defekte Flügel zu der Regurgitation von Boli beitragen. Daher wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gebeten, bei der Anhörung im Rahmen

der Sitzung des Ausschusses für Tierarzneimittel im April 2024 über den aktuellen Stand zu berichten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigte, dass die Umstellung auf ein Material mit höherer Bruchdehnung nicht mit Trends bei Produktmängeln und/oder Regurgitationsereignissen korrelierte, die seit dessen Implementierung im Jahr 2020 überwacht wurden.

Aufgrund der Art dieses Tierarzneimittels, d. h. eines Produkts mit kontinuierlicher Freigabe, gibt die mangelnde bestimmungsgemäße Abgabe des Wirkstoffs über einen Zeitraum von etwa 95 Tagen Anlass zu Bedenken, ob behandelte Tiere die erforderliche Monensin-Dosis erhalten. Der Zusammenhang zwischen regurgitierten Systemen mit unvollständiger Tablettenabgabe und einer erhöhten Meldung von „mangelnder Wirksamkeit“ seit 2021 deutet auf ein erhöhtes Risiko einer unvollständigen und suboptimalen Dosisgabe hin und wirft ihrerseits Zweifel an der Wirksamkeit des Tierarzneimittels für den vorgesehenen Verwendungszweck auf. Anwender erwarten, dass das Tierarzneimittel nach seiner Verabreichung in situ verbleibt und etwa 95 Tage lang Monensin an das behandelte Tier abgegeben wird, wodurch die Inzidenz von Ketose bei Milchkühen und Färsen in der peripartalen Phase, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine Ketose entwickeln, verringert wird. Eine unvollständige Abgabe von Monensin aufgrund der Regurgitation von Boli, die Monensin-Tabletten enthalten, stellt naturgemäß ein Risiko für die behandelten Tiere in Bezug auf eine suboptimale/unvollständige Dosisabgabe dar.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass trotz der Tatsache, dass eine Reihe von Berichten über einen Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit vorliegen, nur wenige davon ausreichende Informationen enthielten, um zu bestätigen, dass sich bei behandelten Tieren eine klinische Ketose entwickelt hatte, und in vielen Berichte aufgrund des Vorhandenseins von Monensin-Tabletten bei regurgitierten Boli von einer mangelnden Wirksamkeit ausgegangen wurde. Zwar wird eingeräumt, dass Pharmakovigilanzberichte möglicherweise nicht immer genügend Informationen enthalten, um zu klären, ob die gemeldete „mangelnde Wirksamkeit“ in der Praxis bestätigt wurde, aber es bleibt die Tatsache bestehen, dass in Fällen, in denen der Bolus regurgitiert wird und Monensin-Tabletten enthält, die beabsichtigte Dosis dem behandelten Tier nicht verabreicht worden ist und daher die dem behandelten Tier verabreichte Menge an Monensin niedriger ist als die Dosis, auf deren Grundlage die Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen wurde. Unter diesen Umständen kann nicht von der Wirksamkeit des Tierarzneimittels ausgegangen werden.

Als Antwort auf die im Laufe der Untersuchung dieses Qualitätsmangels gestellten Fragen legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgende Informationen vor:

| 2023                                 | Jan-Mar  |                       | Apr-Jun  |                       | Jul-Sep  |                       | Okt-Dez  |                       | Jan-Dez  |                       |
|--------------------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|
| ANZEICHEN                            | Fallzahl | Unvollständige Abgabe |
| Regurgitation                        | 73       | 49                    | 69       | 46                    | 81       | 62                    | 115      | 79                    | 338      | 236                   |
| Implantatbewegung                    | 109      | 59                    | 116      | 79                    | 113      | 82                    | 155      | 106                   | 493      | 326                   |
| Regurgitation oder Implantatbewegung | 111      | 60                    | 120      | 81                    | 117      | 85                    | 156      | 106                   | 504      | 332                   |
| Produktmangel*                       | 5        | 4                     | 3        | 2                     | 15       | 13                    | 146      | 102                   | 169      | 121                   |

| 2023                    | Jan-Mar | Apr-Jun | Jul-Sep | Okt-Dez | Jan-Dez |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Wie in IRIS eingereicht | 63      | 77      | 87      | 112     | 339     |

\* Keine Fälle mit Codierung von Produktdefekt ohne andere Anzeichen Implantatbewegung oder Regurgitation

Diese Tabelle zeigt die Fälle von „Regurgitation“, „Implantatbewegung“ und „Produktmangel“ in Bezug auf das Problem der unvollständigen Tablettenabgabe für das Jahr 2023, getrennt nach Quartalen. Es ist ersichtlich, dass eine große Anzahl der im Jahr 2023 gemeldeten Fälle mit den oben genannten Anzeichen auch Probleme bei der Abgabe des Tierarzneimittels zeigt.

### Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In Anbetracht der Zunahme der Pharmakovigilanzberichte, welche die mangelnde Wirksamkeit von Kexxtone seit Meldung des Qualitätsmangels unterstreichen, und des signifikanten Anstiegs der Regurgitation von Boli mit unvollständiger Tablettenabgabe im Jahr 2023 (und der bis in das Jahr 2024 andauert) gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit dieses Tierarzneimittels bestehen.

Der CVMP war der Auffassung, dass die nicht stattfindende Abgabe der gesamten beabsichtigten Dosis von Monensin über den erwarteten Dosierungszeitraum (etwa 95 Tage) die Wirksamkeit des Tierarzneimittels in Frage stellt. Der Ausschuss gelangte außerdem zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der derzeit auf dem Markt befindlichen Chargen von Kexxtone beeinträchtigt ist, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht garantieren kann, dass die festgestellten Qualitätsprobleme in den derzeit auf dem Markt befindlichen Chargen von Kexxtone nicht vorliegen.

### Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Im Rahmen dieses Verfahrens wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert klarzustellen, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Kexxtone weiterhin positiv ist und ob die Chargen, die derzeit im Verkehr sind und in den Verkehr gebracht werden, als Risiko für die Tiergesundheit oder die Umwelt anzusehen sind.

In der Anhörung im April 2024 wies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf hin, dass Kexxtone das einzige im Verkehr befindliche Tierarzneimittel ist, das speziell für die Verringerung der Häufigkeit von Ketose indiziert ist. Der Ausschuss war jedoch der Auffassung, dass es andere Maßnahmen zur Prävention von Ketose gibt, wie z. B. die Sicherstellung einer guten Futteraufnahme und Futtermittel, die in der späten Trockenzeit oder unmittelbar nach dem Kalben die notwendigen Nährstoffe liefern. Außerdem gibt es Alternativen auf dem Markt sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung von Ketose bei Kühen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Arbeitsgruppe Medicine Shortages Single Point of Contact (SPOC) der EMA die Kritikalität eines potenziellen Engpasses von Kexxtone in der Europäischen Union bewertete. Zwar sind nicht alle für Tierarzneimittel zuständigen nationalen Behörden der EU und des EWR in der Arbeitsgruppe SPOC vertreten (21 zuständige nationale Behörden), aber 15 zuständige nationale Behörden gaben Rückmeldung zu diesem Punkt und keine davon hält einen Engpass dieses Tierarzneimittels für kritisch. Darüber hinaus wiesen sie auf die Verfügbarkeit von Alternativen zur Behandlung von Ketose bei Rindern hin. Aus den eingegangenen Rückmeldungen war zu schließen, dass es im Falle eines Engpasses bei Kexxtone keine kritischen Auswirkungen auf die EU-/EWR-Mitgliedstaaten gibt.

Nach Berücksichtigung aller vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten und in den vorstehenden Abschnitten beschriebenen Klarstellungen gelangte der CVMP zu dem Schluss,

dass die festgestellten Qualitätsprobleme die Wirksamkeit von Kexxtone beeinträchtigen, indem sie es verhindern, dass die behandelten Rinder die Dosierung von Monensin erhalten, auf deren Grundlage die Wirksamkeit bei Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen wurde. Darüber hinaus haben diese Qualitätsprobleme zur Exposition von Nicht-Zieltierarten gegenüber dem Wirkstoff Monensin geführt, was wiederum zu Toxizitäten und tödlichen Folgen bei Hunden führte. Insgesamt gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder nicht mehr positiv ist, bis die aufgrund der festgestellten Qualitätsprobleme aufgezeigten Bedenken zufriedenstellend ausgeräumt worden sind.

Es ist wichtig zu beachten, dass der CVMP den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit diesem Verfahren, nur Chargen zurückzurufen, die zwischen Juli 2021 und März 2022 hergestellt wurden, angemessen geprüft hat, jedoch zu dem Schluss kam, dass dies aus den folgenden Gründen unzureichend ist:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass die Implementierung der Änderung des Wirkstoffherstellungsprozesses im Mai 2021 die Hauptursache für die unvollständige Tablettenabgabe ist. Wenn die Vermutung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinsichtlich der Grundursache korrekt ist, ist es nicht möglich, Vertrauen in die Qualität der freigesetzten Chargen zu erlangen, bis die Änderung rückgängig gemacht wird.
- Die im März 2022 und im November 2023 eingeführten Änderungen an der Herstellung des Endprodukts waren nicht ausreichend, um das Problem der unvollständigen Abgabe zu beheben. Dies wird ferner durch die Tatsache bestätigt, dass mindestens 24 Chargen, die zwischen März und August 2022 hergestellt wurden, mit ähnlichen berichteten unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang stehen.

### **Begründung für die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP berücksichtigte das gemäß Artikel 130 Absatz 4 der Verordnung (EU) 2019/6 eingeleitete Verfahren für Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder (Monensin).
- Der CVMP stellte fest, dass die festgestellten Qualitätsprobleme bei Kexxtone zur Regurgitation des Systems führen, während es noch Monensin-Tabletten enthält.
- Der CVMP prüfte die Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in einer Anhörung vorgebrachten Daten zu den Qualitätsmängeln von Kexxtone, zu dem potenziellen Mangel an Wirksamkeit bei Rindern, zu unerwünschten Ereignissen bei Hunden als Nicht-Zieltierart und zum allgemeinen Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels.
- Der CVMP stellte fest, dass es derzeit keine validierte Methode gibt, mit der zwischen Chargen von akzeptabler und inakzeptabler Qualität in Bezug auf die Tablettenabgabe in vivo unterschieden werden kann.
- Der CVMP stellte fest, dass zwar einige Korrektur- und Präventionsmaßnahmen (CAPAs) im Herstellungsprozess umgesetzt wurden, die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Behebung der unvollständigen Tablettenabgabe jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen wurde und angesichts der anhaltenden Pharmakovigilanz-Berichte für Chargen, die nach deren Implementierung hergestellt wurden, nicht hinreichend bestätigt worden ist.

- Der CVMP stellte ferner fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen noch keine Änderungsverfahren zur Umsetzung einiger der ermittelten Korrektur- und Präventionsmaßnahmen eingeleitet hat.
- Der CVMP war der Auffassung, dass der Nachweis des Risikos einer erhöhten Exposition von Hunden als Nicht-Zieltierart gegenüber regurgitierten Produkten, die noch nicht aufgelöste Tabletten enthalten, gravierende Sicherheitsbedenken aufwirft. Nach wie vor werden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Hunden, einschließlich Todesfälle, gemeldet. Im Jahr 2023 wurden einunddreißig Todesfälle bei Hunden gemeldet, und in den ersten 3 Monaten des Jahres 2024 wurden neun Todesfälle bei Hunden gemeldet.
- Der CVMP nahm alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen zur Kenntnis und gelangte zu dem Schluss, dass es mit den bereits umgesetzten Maßnahmen nicht möglich war, dem Risiko unerwünschter Ereignisse bei Hunden, die keine Zieltierart darstellen, in zufriedenstellender Weise entgegenzuwirken, und dass die vorgeschlagenen zusätzlichen Maßnahmen nicht unmittelbar gegen dieses Risiko umsetzbar sind.
- Der CVMP stellte einen Anstieg der Pharmakovigilanz-Berichte fest, die die mangelnde Wirksamkeit von Kexxtone und eine erhöhte Anzahl von regurgitierten Boli, die Monensin-Tabletten enthalten, belegen. Unzulänglichkeiten bei der geplanten Freigabe der Tabletten aus dem Produkt an die behandelten Rinder wirken sich negativ darauf aus, dass die behandelten Tiere die richtige Dosis Monensin in Bezug auf die Indikation des Tierarzneimittels und den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgesehenen Behandlungszeitraum erhalten, wodurch die Wirksamkeit des Tierarzneimittels beeinträchtigt wird.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder nicht mehr positiv ist, bis die infolge der identifizierten Qualitätsprobleme hervorgehobenen Bedenken zufriedenstellend ausgeräumt worden sind.

Daher empfahl der CVMP die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Als Vorsichtsmaßnahme zur Verhinderung einer weiteren Exposition und somit zur Minimierung des Risikos weiterer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war der CVMP ferner der Auffassung, dass in Anbetracht der geschätzten Menge des Tierarzneimittels, die innerhalb der Vertriebskette verfügbar ist, alle Chargen dieses Tierarzneimittels auf allen Ebenen der Vertriebskette – Großhandel, Einzelhandel und Anwender (Tierärzte/Landwirte) – vom Markt zurückgerufen werden sollten.

Darüber hinaus empfahl der CVMP, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen themenspezifischen Kommunikationsplan vorlegen und eine direkte Kommunikation mit Fachpersonen für Tiergesundheit stattfinden sollte, um Tierärzte und andere Fachpersonen für Tiergesundheit über die Aussetzung der Marktzulassung zu informieren. Dies steht im Einklang mit den Leitlinien zur guten Pharmakovigilanzpraxis in der Veterinärmedizin,<sup>1</sup> und die Dokumente sollen dem CVMP bei der CVMP-Sitzung im Mai 2024 zur Annahme vorgelegt werden.

Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kexxtone aufzuheben, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die unten aufgeführten Bedingungen zufriedenstellend erfüllen und solide wissenschaftliche Nachweise für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels vorlegen.

---

<sup>1</sup> Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/guideline-on-veterinary-good-pharmacovigilance-practices))

## **Anhang II**

### **Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

## **Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Kexxtone 32,4 g intraruminales System mit kontinuierlicher Freigabe für Rinder aufzuheben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) solide wissenschaftliche Nachweise für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels vorlegen.

Die folgenden Bedingungen sollten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

1. Die zugrunde liegende Ursache der unvollständigen Tablettenabgabe sollte weiter bestätigt werden, und es sollten geeignete Korrektur- und Präventionsmaßnahmen (CAPAs) ergriffen werden, um dieser Ursache entsprechend Rechnung zu tragen, die mindestens Folgendes umfassen sollten:
  - a. Entwicklung einer diskriminatorischen Methode für die Freigabe des Endprodukts, mit der zwischen Chargen mit akzeptabler und mit inakzeptabler Qualität in Bezug auf die Abgabe von Tabletten *in vivo* unterschieden werden kann, und Aufnahme dieses neuen Tests in die Freigabespezifikation.
  - b. Implementierung spezifischer zusätzlicher Inprozesskontrollen des Wirkstoffs und des Granulats vor der Tablettierung sowie aller anderen Prozesskontrollen, die für die Kontrolle der Abgabe *in vivo* als entscheidend identifiziert wurden.
  - c. Definition spezifischer Änderungen im Granulationsverfahren und Anpassung der Inprozesskontrolle.
2. Implementierung geeigneter Maßnahmen um sicherzustellen, dass künftig hergestellte Zylinder leicht identifizierbar sind, auch wenn beide Flügel fehlen.
3. Vorlage einer Kommunikationsstrategie zur Sensibilisierung für die Risiken, die für Nicht-Zieltierarten von regurgitierten Boli, die Monensin-Tabletten enthalten, ausgehen.

Es wird empfohlen, die Genehmigung für das Inverkehrbringen auszusetzen, bis alle Bedingungen zufriedenstellend erfüllt sind. Soweit erforderlich, sind entsprechende Anträge auf Änderung für die oben genannten Bedingungen einzureichen.