

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti registracijos galiojimą

Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvėjams mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonė galvėjams (toliau – Kexxtone) – tai veterinarinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos monenzino. Šis vaistas įregistruotas 2013 m. pagal centralizuotą procedūrą ir naudojamas pieninėms karvėms ir telyčioms, siekiant sumažinti ketozės prieš arba po veršiamosios atvejų skaičių, kai manoma, kad joms gali išsivystyti ketozė.

Kexxtone yra kontroliuojamo atpalaidavimo monenzino natrio druskos preparatas, tiekiamas tablečių forma polipropileninėje įvedimo priemonėje. 12 tablečių yra sudėtos viena ant kitos priemonės plastikiniame cilindre su plastiko sparneliais, kurie padeda išlaikyti priemonę didžiajame prieskrandyje. Tokia galvėjams skirta vaisto pateikimo forma dažnai vadinama boliusu ir šis terminas taip pat vartojamas šiame dokumente. Plastikiniame cilindre yra anga, per kurią sudrėksta didžiajame prieskrandyje atsidūrusios tabletės. Patekusios į didįjį prieskrandį, per šią angą tabletės sugeria vandenį ir pavirsta į gelį, kuris veikiamas spyruoklės išspaudžiamas per tą angą; ši spyruoklė užtikrina, kad tabletės būtų nustumtos prie angos, kad veiklioji medžiaga būtų atpalaiduojama nuolat, visą vadinamąjį išstūmimo laikotarpį (angl. *payout period*). Numatyta, kad ši priemonė turėtų išbūti didžiajame prieskrandyje ne trumpiau kaip maždaug 95 dienas trunkantį išstūmimo laikotarpį, tačiau, jei sparneliai atitrūksta nuo cilindro didžiajame prieskrandyje, priemonė atryjama.

Dėl Kexxtone kokybės trūkumų, dėl kurių priemonė buvo atryjama, nors joje dar buvo monenzino tablečių, taip pat padaugėjus susijusių nepageidaujamų reiškinių atvejų, nustatytų gyvūnams (šunims), kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, buvo pradėta kokybės trūkumų nustatymo procedūra. Šios procedūros metu buvo iškelti šie susirūpinimą keliantys klausimai:

- a) kadangi tabletės išspaudžiamos iš priemonės į gydomų gyvūnų didįjį prieskrandį ne pagal numatytą grafiką, kyla abejonių, ar gydomi gyvūnai gauna tinkamą vaisto dozę, be to, jeigu gyvūnas negauna optimalios vaisto dozės, gali kilti klausimų dėl šio veterinarinio vaisto veiksmingumo. Vykdamas farmakologinio budrumo veiklą gauta pranešimų apie vaisto neveiksmingumą.
- b) galvėjams atričius priemonės, kuriose vis dar yra monenzino tablečių, šio veterinarinio vaisto gali patekti į kitų rūšių gyvūnų organizmą. 2023 m. pranešta apie 31 šuns mirties atvejus, siejamus su vaistu, patekusiu į šunų organizmą iš atrytų Kexxtone priemonių;

Kexxtone registruotojas teigė, kad kokybės trūkumų turėjo tik tam tikrų serijų priemonės, pagamintos vadinamuoju tiksliniu laikotarpiu (2021 m. liepos–lapkričio mėn.), ir nurodė, kad sulaukė 57 tuo laikotarpiu pagamintų serijų. Vis dėlto neaišku, kiek tuo laikotarpiu pagamintų serijų buvo išleista, taip pat neaišku, kodėl registruotojas nusprendė sustabdyti tik tuo laikotarpiu pagamintas serijas, nors visos serijos techniškai atitiko registracijos dokumentuose nustatytas specifikacijas.

Be to, registruotojas šiek tiek pakoregavo gatavo vaisto gamybos parametrus, laikydamasis intervalų, kurie buvo patvirtinti proceso tinkamumo patvirtinimo procedūros metu, ir šie pakeitimai buvo įgyvendinti 2022 m. kovo mėn. ir 2023 m. lapkričio mėn., siekiant pašalinti nustatytus kokybės trūkumus (trūkumus, susijusius su tablečių išspaudimu iš priemonės ne pagal numatytą grafiką). Taigi, dėl šių pakeitimų registruotojas nepateikė paraiškos (-ų) dėl registracijos sąlygų keitimo, siekiant iš dalies pakeisti gamybos ir kontrolės metodus arba dabartines specifikacijas.

Su kokybės trūkumais siejamus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta, sukėlė ne tik tiksliniu laikotarpiu pagamintų serijų priemonės. Be to, 2023 m. daugėjo pranešimų apie

nepageidaujamus reiškinius (susijusius su atryta priemone, pajudėjusiu implantu, vaisto neveiksmingumu arba produkto defektu) ir ši tendencija nesikeitė pirmaisiais 2024 m. mėnesiais.

Remdamasi tuo, kas išdėstyta pirmiau, Europos Komisija (EK) nusprendė, kad negalima daryti išvados, jog 2022 m. kovo mėn. ir 2023 m. lapkričio mėn. padarytais gamybos proceso pakeitimais pavyko tinkamai išspręsti nustatytą kokybės trūkumų problemą.

Todėl 2024 m. kovo 14 d. EK pateikė Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) prašymą pradėti Reglamento (ES) 2019/6 130 straipsnio 4 dalyje numatytą procedūrą dėl pagal centralizuotą procedūrą įregistruotos Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvijams.

Veterinarinių vaistų komiteto buvo paprašyta pateikti mokslinę nuomonę:

- ar pagal dabartines registracijos sąlygas, įskaitant dokumentų rinkinyje nurodytus gamybos ir kontrolės aspektus, Kexxtone naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas;
- ar į rinką išleistos Kexxtone serijos kelia pavojų gyvūnų sveikatai arba aplinkai ir ar todėl reikia nurodyti registruotojui atšaukti šias serijas;
- ar registruotojas turėtų įgyvendinti konkrečias priemones ir (arba) veiksmus, kad užtikrintų teigiamą Kexxtone naudos ir rizikos santykį. Jeigu taip, tokios priemonės ir (arba) veiksmai turėtų būti nurodyti.

2024 m. kovo 29 d. registruotojas pranešė Europos vaistų agentūrai (toliau – Agentūra), kad po procedūros, kurios metu buvo atliktas pirminis šio klausimo vertinimas, atsižvelgiant į kokybės trūkumus, ir laukdamas, kol bus užbaigta 130 straipsnio 4 dalyje numatyta procedūra, jis savo noru laikinai sustabdė prekybą Kexxtone Europos Sąjungoje.

Vykdant 130 straipsnio 4 dalyje numatytą procedūrą, registruotojo paprašyta 2024 m. balandžio 16 d. pateikti CVMP žodinį paaiškinimą. CVMP apsvaustė visus turimus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu. Toliau pateikiama svarbiausios informacijos santrauka.

2. Mokslinis vertinimas

Dėl Kexxtone kokybės trūkumų gyvūnai atryja šią priemonę, kol joje dar yra monenzino tablečių. Tokie atvejai kelia susirūpinimą dėl šio veterinarinio vaisto veiksmingumo paskirties gyvūnų rūšiai galvijams ir dėl jo poveikio kitų rūšių gyvūnams (gauta pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, nustatytus šunims, kurie nėra šio vaisto paskirties gyvūnų rūšis).

1. Kokybės aspektai

Registruotojas inicijavo 2021 m. liepos–lapkričio mėn. pagamintų serijų kokybės tyrimą; jis patvirtino nustatę, kad galima pagrindinė priežastis yra gamybos proceso pakeitimai.

Siekdamas pašalinti nustatytus kokybės trūkumus, registruotojas pakoregavo gamybos parametrus. Visų pirma 2022 m. kovo mėn. buvo įgyvendintas gatavo produkto įprastinio gamybos proceso pakeitimas, o 2023 m. lapkričio mėn. – dar vienas pakeitimas; abu šie pakeitimai aprašyti toliau.

Vis dėlto, nepaisant šių proceso pakeitimų, nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos pranešta, sukėlė ir po 2022 m. kovo mėn. pagamintų serijų priemonės. Taigi, iki tol padaryti pakeitimai nebuvo veiksmingi, todėl šios procedūros metu registruotojas pasiūlė keletą papildomų taisomųjų ir prevencinių veiksmų (TIPV), dėl kurių reikės keisti registracijos sąlygas, bet jie dar neįgyvendinti. Pasiūlyti šie pakeitimai:

- įregistruoti konkrečius granuliavimo proceso pakeitimus;

- įgyvendinti konkrečias papildomas proceso kontrolės priemones veikliajai medžiagai ir granulėms iki tabletavimo kontroliuoti;
- sugrįžti prie anksčiau taikyto veikliosios medžiagos gamybos proceso, atsisakant padarytų dviejų veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimų. Registruotojas nustatė, kad vienas iš šių pakeitimų yra pagrindinė priežastis, dėl kurios iš priemonės *in vivo* išstumiamos ne visos tabletės;
- liejimo formą cilindro viršuje papildyti skaičiumi, kad būtų paprasčiau užtikrinti veterinarinio vaisto atsekamumą ir būtų galima nustatyti priemonės, kurios cilindras be atitrūkusių sparnelių buvo atrytas, seriją;
- patobulinti liejimo formą ir sparnelių konstrukciją, siekiant sumažinti atrijimo atvejų skaičių;
- sukurti atskiriamąjį metodą, pagal kurį būtų galima atskirti priimtinos ir nepriimtinos kokybės gatavo vaisto serijas.

Aptarimas

Šios procedūros metu registruotojas nurodė, kad, jo nuomone, vienas iš 2021 m. gegužės mėn. padarytų veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimų yra pagrindinė produkto defekto – ne visų tablečių išstūmimo iš priemonės (toliau – nustatytas kokybės trūkumas) – priežastis. Registruotojo teigimu, dėl šio pakeitimo pasikeitė Kexxtone mikronizavimo ir granuliavimo procesai.

2022 m. kovo mėn. buvo pakeisti granuliavimo įrangos parametrai. Dar vienas proceso pakeitimas padarytas 2023 m. lapkričio mėn. – pakoreguotas granuliavimo procesas. Registruotojas nepateikė paraiškos dėl šių pakeitimų kaip registracijos sąlygų keitimo, nes laikėsi nuomonės, kad jie atitinka tam veterinariniam vaistui taikytinus intervalus, patvirtintus pagal patvirtintą proceso tinkamumo patvirtinimo procedūrą.

Pasak registruotojo, vykdant proceso stebėseną prieš 2023 m. lapkričio mėn. padarytą granuliavimo proceso pakeitimą ir po jo, nustatyti granulių pokyčiai, dėl kurių, registruotojo nuomone, pagerėjo granulių kokybė ir užtikrinamas tinkamas tablečių išstūmimas iš priemonės *in vivo*. Papildoma proceso kontrolės priemonė – įtraukti granulių specifikaciją – yra vienas iš registruotojo pasiūlytų taisomųjų ir prevencinių veiksmų.

Jau įrodyta, kad gelio išspaudimo bandymas, kuris įtrauktas į Kexxtone išleidimo specifikaciją, yra neveiksmingas siekiant atskirti serijas, iš kurių priemonių tabletės *in vivo* išstumiamos tinkamai arba netinkamai. Žodinio paaiškinimo metu registruotojas įsipareigojo sukurti atskiriamąjį metodą, pagal kurį būtų galima atskirti priimtinos ir nepriimtinos kokybės gatavo vaisto serijas. Šiuo metu šis bandymo metodas yra kuriamas, ir registruotojas negalėjo nurodyti tikslaus termino, kada jis bus užbaigtas. Registruotojas pasiūlė, kol toks metodas bus sukurtas ir patvirtintas, naudoti kitą tinkamo tablečių išstūmimo prognozavimo metodą, kuris buvo taikomas kuriant šį vaistą ir atliekant gamybos proceso pakeitimus. Tačiau šis metodas nebuvo įtrauktas į registracijos sąlygas, be to, tai nėra patvirtintas metodas ir nenustatyti tinkamumo patvirtinimo kriterijai. Šis metodas taikomas tik palyginimo tikslais.

Dėl minėtų papildomų proceso kontrolės priemonių, t. y. veikliajai medžiagai ir granulėms taikytinų ribų, registruotojas įsipareigojo pateikti paraišką dėl registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo.

Pasiūlytas TIPV – užtikrinti veiksmingesnį veterinarinio vaisto atsekamumą lauke tuo atveju, jei priemonė būtų atryta, – dar neįgyvendintas, nes dar neįdiegta priemonės cilindro žymėjimo sistema, skirta užtikrinti, kad informacija būtų išsaugota, net jei nuo cilindro atitrūktų abu sparneliai. Registruotojas pasiūlė pateikti paraišką dėl atitinkamo registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo.

Pasiūlytas TIPV – patobulinti sparnelių konstrukciją ir padaryti juos patvaresnius – pasiūlytas kaip rizikos mažinimo priemonė priemonių atrijimo atvejų skaičiui sumažinti. Registruotojas pasiūlė pateikti paraišką dėl atitinkamo registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo.

Žodinio paaiškinimo metu registruotojas taip pat nurodė ketinantis nedelsiant sugrįžti prie anksčiau taikyto veikliosios medžiagos gamybos proceso ir pakartotinai patvirtinti gatavo vaisto gamybos procesą. Kada bus įgyvendintas šis TIPV, nėra aišku.

Santrauka ir išvados

Šios procedūros metu registruotojas nurodė, kad, jo nuomone, vienas iš 2021 m. gegužės mėn. padarytų veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimų yra pagrindinė produkto defekto – ne visų tablečių išstūmimo iš priemonės – priežastis. Vis dėlto, atsižvelgdamas į vėliau padarytus daugybę gamybos proceso pakeitimų ir į daugelį veiksnių, kurie galėjo iš dalies lemti tai nustatytus kokybės trūkumus, CVMP nusprendė, kad registruotojas turi pateikti papildomų įrodymų, kurie patvirtintų pagrindinę ne visų tablečių išstūmimo iš priemonės priežastį.

Registruotojas pasiūlė kelis taisomuosius ir prevencinius veiksmus nustatytiems kokybės trūkumams pašalinti, bet lig šiol įgyvendinta tik nedidelė jų dalis. Komitetas nusprendė, kad pateiktų įrodymų nepakanka siekiant įrodyti, kad šiais taisomaisiais ir prevenciniais veiksmais galima pašalinti nustatytus kokybės trūkumus ir atkreipė dėmesį į tai, kad serijos, kurios pagamintos įgyvendinus kai kuriuos iš šių taisomųjų ir prevencinių veiksmų, buvo paminėtos farmakologinio budrumo pranešimuose. Be to, norint įgyvendinti pasiūlytus taisomuosius ir prevencinius veiksmus, reikia atlikti išsamesnį vertinimą pagal registracijos sąlygų keitimo procedūrą. Kadangi likusieji taisomieji ir prevenciniai veiksmai dar neįgyvendinti, CVMP nusprendė, kad negalima padaryti išvados, jog šiais veiksmais galima užtikrinti tinkamą gaminamų serijų kokybę.

Visoms serijoms, kurios buvo paminėtos pranešimuose apie nepageidaujamus reiškinius, buvo taikomos visos proceso kontrolės priemonės ir su jomis buvo atlikti gatavo vaisto išleidimo procedūros metu taikomi bandymai. Tai rodo, kad taikomų kontrolės priemonių nepakanka siekiant užtikrinti svarbių vaisto kokybės charakteristikų vienodumą, kuris savo ruožtu užtikrina, kad klinikinėje praktikoje naudojamas veterinarinis vaistas būtų pakankamai ir vienodai veiksmingas.

Šiuo metu taikomos proceso kontrolės priemonės ir vaisto specifikacijos yra nepakankamai veiksmingos siekiant atskirti priimtinos ir nepriimtinos kokybės serijas ir dar nėra parengtų bandymų, kurie įrodytų taisomųjų ir prevencinių veiksmų veiksmingumą arba leistų atskirti priimtinos ir nepriimtinos kokybės serijas pagal tablečių išstūmimą *in vivo*. Nuspręsta, kad registruotojo pasiūlymo laikinai naudoti nepatvirtintą bandymą, kurio sąlygos ir tinkamumo patvirtinimo kriterijai neapibrėžti, kol bus parengtas ir patvirtintas atskiriamasis metodas priimtinos ir nepriimtinos kokybės gatavo vaisto serijoms atskirti, nepakanka siekiant patvirtinti, kad atitinkamos serijos bus priimtos kokybės.

Be to, kitos rizikos mažinimo priemonės, kuriomis buvo numatyta sumažinti priemonės atrijimo atvejų skaičių ir veiksmingiau užtikrinti veterinarinio vaisto atsekamumą, taip pat neįgyvendintos.

2. Saugumo aspektai

Veiklioji Kexxtone medžiaga (monenzinas) yra toksiška šunims. Dažniausi monenzino poveikio šunims reiškiniai yra anoreksija, vėmimas, raumenų silpnumas, ataksija, progresuojanti parėzė ir (arba) paralyžius, negalėjimas atsikelti, aritmija, traukuliai ir mirtis. Koks yra šio vaisto toksinio poveikio šunims mechanizmas, tiksliai nežinoma.

Dėl boliusų, kuriuose dar yra monenzino tablečių, atrijimo, kurį lemia šis vaisto kokybės trūkumas, gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis (ypač šunims), kyla didesnė apsinuodijimo rizika. Atrodo, kad tokią didesnę riziką patvirtina (pagal duomenų saugyklos duomenis)

2023–2024 m. padidėjęs pranešimų apie šunims nustatytus nepageidaujamus reiškinius (įskaitant mirties atvejus), siejamus su vaistu, kurio pateko į šunų organizmą iš atrytų Kexxtone priemonių, skaičius.

Aptarimas

2022 m. rugpjūčio mėn. registruotojas farmakologinio budrumo duomenų bazei pateikė pranešimą apie pavojaus signalą, kuriame pateikė duomenis apie laikotarpį nuo 2020 m. rugpjūčio 1 d. iki 2022 m. birželio 15 d. nustatytą 21 su šunimis susijusį atvejį (įskaitant 8 mirties atvejus). Šiuo laikotarpiu šunims nustatyti klinikiniai požymiai buvo padidėjęs kepenų fermentų kiekis, parėzė ir kolapsas. Registruotojas nusprendė toliau vykdyti vaisto ekspozicijos šunims stebėseną.

Paskutinis pranešimas apie pavojaus signalą farmakologinio budrumo duomenų bazei pateiktas 2024 m. sausio 31 d., bet jame nebuvo pateikta jokios informacijos apie šio vaisto ekspoziciją šunims. Vis dėlto, remiantis duomenų saugyklos duomenų analize, nuo 2023 m. sausio mėn. iki 2024 m. kovo mėn. gauti pranešimai apie 54 naujus atvejus, susijusius su šunų apsinuodijimu (47 iš jų – 2023 m.). Šiuose 2023 m. ir pirmaisiais 2024 m. mėnesiais gautuose pranešimuose nurodyta, kad šunys suėdė nežinomą monenzino kiekį ir kad dėl to 40 šunų nugaišo.

CVMP atkreipė dėmesį į esamas rizikos mažinimo priemones: įspėjimus veterinarinio vaisto apraše ir pakuotės lapelyje, ES valstybių veterinarijos gydytojams ir ūkininkams skirtas mokomąsias programas ir medžiagą, ant priemonės įspaustą veikliosios medžiagos monenzino aprašymą, nuolatinę priemonės konstrukciją ir jos savybių tobulinimą ir priežiūrą, siekiant kuo labiau sumažinti su priemonės kokybės trūkumais susijusio jos atrijimo atvejų skaičių, aktyvias pastangas sukurti atskiriamąjį metodą priimtinos ir nepriimtinos kokybės gatavo vaisto serijoms atskirti, siekiant užtikrinti tinkamą tablečių išstūmimą *in vivo* ir taip kuo labiau sumažinti galimos ekspozicijos gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, riziką. Vis dėlto, nepaisant šių priemonių, 2023 m. padaugėjo pranešimų apie šunims nustatytą nepageidaujamą reiškinių atvejus, ir 2024 m. šis skaičius toliau didėjo.

Registruotojas laikėsi nuomonės, kad iš farmakologinio budrumo duomenų matyti, jog padidėjęs pranešimų apie priemonės atrijimą skaičius koreliuoja su padidėjusiu pranešimų apie kokybės trūkumus, susijusius su ne visų tablečių išstūmimu iš priemonės, skaičiumi, bet tai nereiškia, kad faktiškai padaugėjo atrijimo atvejų, taigi, ne visų tablečių išstūmimo iš priemonės keliama rizika šunims nepadidėjo.

Siekdamas papildyti jau taikomas rizikos mažinimo priemones, registruotojas pasiūlė ant vaisto pakuotės pateikti daugiau įspėjimų apie vaisto ekspoziciją gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, taip pat ant kiekvieno cilindro įspausti papildomą įspėjimą dėl vaisto poveikio šunims ir ištirti galimybę į kapsulę įterpti kartumą sukeliančią medžiagą, kad gyvūnai, kurie nėra šio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, būtų atgrasyti nuo atrytos priemonės. Be to, registruotojas pasiūlė visoje ES įgyvendinti papildomą mokomąją kampaniją, siekiant geriau informuoti apie šio vaisto cilindro šalinimą, taip pat apie tai, kaip išvengti, kad šio vaisto nepatektų į gyvūnų, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, organizmą ir kaip apskritai išvengti susijusių pavojų ūkyje.

Santrauka ir išvados

CVMP laikėsi nuomonės, kad atrytų priemonių, kuriose dar yra tablečių, koreliacija su nuo tada, kai buvo nustatytas šis kokybės trūkumas, padidėjusiu pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius gyvūnams (šunims), kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, skaičiumi rodo padidėjusią apsinuodijimo riziką gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis.

Registruotojo teiginys, kad rizika gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, nėra padidėjusi, prieštarauja turimiems farmakologinio budrumo duomenims. Iš tiesų registruotojo pateikta informacija rodo, kad 2023 m. pranešimų apie priemonės atrijimą arba pajudėjusį implantą, susijusių su ne visų tablečių išstūmimu iš priemonės (t. y. boliusais, kuriuose po 95 dienų dar buvo monenzino tablečių), skaičius padidėjo. Be to, net jei būtų pripažinta, kad bendras boliusų atrijimo atvejų dažnumas nepadidėjo (tik padaugėjo pranešimų dėl priemonėje likusių monenzino tablečių), laikomasi nuomonės, kad rizika gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, yra padidėjusi dėl šio kokybės trūkumo, nes padaugėjo atrytų boliusų su išstumtomis ne visomis tabletėmis, apie kuriuos buvo pranešta.

Komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad, nors registruotojas nurodė, kad jis šiek tiek pakoregavo gamybos parametrus, siekdamas pašalinti nustatytus trūkumus, ir įgyvendino tuos pakeitimus 2022 m. kovo mėn., vis tiek būtina atsižvelgti į tai, kad pranešimų apie šunų apsinuodijimo atvejus (įskaitant mirties atvejus) skaičius 2023 m. padidėjo ir 2024 m. toliau didėjo ir šie atvejai yra susiję su serijomis, pagamintomis po 2022 m. kovo mėn., o tai reiškia, kad, nepaisant lig šiol įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių, rizika gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, tebėra padidėjusi.

CVMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad jau įgyvendintomis priemonėmis, kuriomis siekta sumažinti Kexxtone ekspoziciją gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, nepavyko pakankamai sumažinti nepageidaujamų reiškinų rizikos šunims, kurie nėra šio vaisto paskirties gyvūnų rūšis. Dėl registruotojo pasiūlymo papildyti esamas rizikos mažinimo priemones ant vaisto pakuotės pateikiant įspėjimus dėl vaisto ekspozicijos gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, ir ant kiekvieno cilindro įspausti papildomą įspėjimą CVMP laikėsi nuomonės, kad šiomis priemonėmis nepavyktų pakankamai sumažinti padidėjusios rizikos, kurią kelia atryti boliusai, kuriuose dar yra tablečių. Laikytasi nuomonės, kad registruotojas turi įgyvendinti savo pasiūlymą ištirti galimybę į priemonę įterpti kartumą sukeliančią medžiagą; tačiau ši galimybė dar tik analizuojama, todėl negalima laikyti, kad tai tinkama priemonė nustatytai rizikai gyvūnams, kurie nėra šio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, sumažinti.

3. Veiksmingumo aspektai

Dėl pirmiau aptartų nustatytų kokybės trūkumų priemonė atryjama, kol joje dar yra monenzino tablečių, todėl gyvūnai gauna ne visą monenzino kiekį, kurį jie turėtų gauti per numatytą laikotarpį, taigi gyvūnas negauna optimalios vaisto dozės. Dėl to kyla klausimų dėl šio veterinarinio vaisto veiksmingumo. Vykdamas farmakologinio budrumo veiklą gauta pranešimų apie vaisto neveiksmingumą.

Aptarimas

2024 m. sausio 31 d. registruotojas farmakologinio budrumo duomenų bazei pateikė pranešimą apie pavojaus signalą, kuriame buvo vertinami „vaisto neveiksmingumo“ ir „atrytos priemonės“ požymiai, nustatyti tais atvejais, kai iš priemonės buvo išspaustos ne visos tabletės. Taip pat atsižvelgta į pranešimus apie „pajudėjusį implantą“.

Į šį pranešimą apie pavojaus signalą buvo įtraukti atvejai, kurių duomenys duomenų bazei *EudraVigilance Veterinary* buvo pateikti 2023 m., taip pat į jį įtrauktas bendras visų atvejų, užregistruotų nuo šio veterinarinio vaisto pateikimo rinkai, skaičius. Nuo 2023 m. sausio 1 d. iki gruodžio 31 d. gauti pranešimai apie 81 „vaisto neveiksmingumo“ atvejį, 493 „pajudėjusio implanto“ atvejus (326 iš jų buvo susiję su iš priemonės išspaustomis ne visomis tabletėmis) ir 338 „atrytos priemonės“ atvejus (236 iš jų buvo susiję su iš priemonės išspaustomis ne visomis tabletėmis). 2023 m. gauti tokie pranešimai sudarė atitinkamai 65 proc., 78 proc. ir 82 proc. visų lig šiol gautų

pranešimų apie atitinkamus požymius, o tai rodo, kad 2023 m. tokie pranešimai buvo daug dažnesni nei ankstesniais metais.

2021 m. atliekant 8-ojo periodiškai atnaujinimo saugumo protokolo vertinimą, registruotojas aptarė priemonės medžiagos pakeitimą labiau įtrūkimams atsparia medžiaga. Ši medžiaga buvo pakeista dėl to, kad tiekėjas nutraukė polipropileno gamybą. Tačiau registruotojas nurodė, kad turėtų sumažėti sparnelių atitrūkimo nuo cilindro atvejų skaičius ir todėl priemonė turėtų būti rečiau atryjama; registruotojas įsipareigojo įvertinti šio pokyčio poveikį tęsdamas pranešimų apie priemonės atrijimo atvejus stebėseną. Atsižvelgiant į tai, kad buvo nurodyta, jog atryti boliusai (kuriuose dar buvo tablečių) buvo susiję su šiuo kokybės trūkumu, nebuvo aišku, kokį poveikį (jei jo būta) turėjo priemonės medžiagos pakeitimas arba kokią įtaką atitrūkę sparneliai turi boliusų atrijimui. Todėl registruotojo buvo paprašyta 2024 m. balandžio mėn. įvykusiame CVMP posėdyje žodinio paaiškinimo metu pateikti atnaujintą informaciją šiuo klausimu. Registruotojas patvirtino, kad priemonės medžiagos pakeitimas labiau įtrūkimams atsparia medžiaga nesusijęs su produkto defektu ir (arba) atrijimo atvejų tendencijomis, atsižvelgiant į šio pokyčio įgyvendinimo 2020 m. duomenų stebėsenos rezultatus.

Dėl šio veterinarinio vaisto pobūdžio, t. y. kadangi tai yra nuolatinio atpalaidavimo priemonė, jeigu veikioji priemonė neatpalaiduojama iš vaisto kaip numatyta per maždaug 95 dienų laikotarpį, kyla abejonių, ar gydomi gyvūnai gauna būtiną monenzino dozę. Ryšys tarp atrytų priemonių, kuriose dar buvo tablečių, ir nuo 2021 m. pagausėjusių pranešimų apie „vaisto neveiksmingumo“ atvejus rodo, kad yra didesnė rizika, jog gyvūnai gaus ne visą ir neoptimalią vaisto dozę, todėl kyla abejonių dėl šio veterinarinio vaisto veiksmingumo, kai jis naudojamas pagal numatytą paskirtį. Naudotojai tikisi, kad įvedus veterinarinį vaistą galvijams į didįjį prieskrandį, ši priemonė išliks *in situ* ir maždaug 95 dienas išskirs monenziną gydomo gyvūno organizme, todėl sumažės ketozės prieš arba po veršiavimosi atvejų skaičius, kai yra tikimybė, kad karvėms gali išsivystyti ketozė. Kai dėl atryto boliuso su išspausdomis ne visomis monenzino tabletėmis į gyvūno organizmą patenka ne visas monenzino kiekis, gydomas gyvūnas gali gauti ne optimalią ar ne visą vaisto dozę.

Registruotojas laikėsi nuomonės, kad, nors gauta keletas pranešimų apie įtariamo vaisto neveiksmingumo atvejus, vos keliuose iš jų buvo pateikta pakankamai informacijos, kuria remiantis būtų galima patvirtinti, jog gyvūnui išsivystė klinikinė ketozė, be to, daugelyje pranešimų prielaidos, kad vaistas buvo neveiksmingas, laikytasi dėl to, kad atrytuose boliusuose vis dar buvo monenzino tablečių. Nors pripažįstama, kad farmakologinio budrumo pranešimuose ne visada pateikiama pakankamai informacijos, kuria remiantis būtų galima išsiaiškinti, ar „vaisto neveiksmingumas“ buvo praktiškai patvirtintas, kai gyvūnas atryja boliusą, kuriame vis dar yra monenzino tablečių, tai reiškia, kad numatyta vaisto dozė nepateko į gyvūno organizmą, todėl į gyvūno organizmą patekęs monenzino kiekis yra mažesnis už dozę, kuria remiantis buvo įrodytas vaisto veiksmingumas, kai šis vaistas buvo registruojamas. Tokiomis aplinkybėmis negalima daryti prielaidos, kad veterinarinis vaistas yra veiksmingas.

Atsakydamas į klausimus, pateiktus atliekant šio kokybės trūkumo tyrimą, registruotojas pateikė toliau išdėstytą informaciją.

2023 m.	sausis–kovas		balandis–birželis		liepa–rugsėjis		spalis–gruodis		sausis–gruodis	
POŽYMI S	Atvejų skaičius	Išstumt os ne visos tabletės	Atvejų skaičius	Išstumt os ne visos tabletės	Atvejų skaičius	Išstumt os ne visos tabletės	Atvejų skaičius	Išstumt os ne visos tabletės	Atvejų skaičius	Išstumt os ne visos tabletės

2023 m.	sausis–kovas		balandis– birželis		liepa–rugsėjis		spalis–gruodis		sausis–gruodis	
Atryta priemonė	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Pajudėjęs implantas	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Atryta priemonė arba pajudėjęs implantas	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Produkto defektas*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Kaip pateikta platformoje IRIS		63		77		87		112		339

*Nė vieno atvejo, kuriam būtų priskirtas kodas „produkto defektas“ be kitų požymių „pajudėjęs implantas“ arba „atryta priemonė“.

Šioje lentelėje pateikiami pagal ketvirčius suskirstyti duomenys apie 2023 m. nustatytus „atrytos priemonės“, „pajudėjusio implanto“ ir „produkto defekto“ atvejus, susijusius su iš priemonės išspausdomis ne visomis tabletėmis. Iš šių duomenų matyti, kad daug atvejų, apie kuriuos pranešta 2023 m. nurodant minėtus požymius, taip pat susiję su vaisto išleidimo sutrikimais.

Santrauka ir išvada

Atsižvelgdamas į tai, kad nuo tada, kai buvo pranešta apie kokybės trūkumą, padaugėjo farmakologinio budrumo pranešimų, patvirtinančių Kexxtone neveiksmingumą, ir į tai, kad 2023 m. labai padaugėjo boliusų, iš kurių buvo išstumtos ne visos tabletės (ir jų toliau daugėjo 2024 m.), CVMP padarė išvadą, kad šio veterinarinio vaisto veiksmingumas kelia didelį susirūpinimą.

CVMP laikėsi nuomonės, kad, kadangi iš priemonės per numatytą dozavimo laikotarpį (maždaug 95 dienas) neatpalaiduojama visa numatyta vaisto dozė, kyla abejonių dėl šio veterinarinio vaisto veiksmingumo. Komitetas taip pat priėjo prie išvados, kad, kadangi registruotojas negali garantuoti, kad šiuo metu rinkoje esančių serijų priemonės neturi nustatytų kokybės trūkumų, kyla abejonių dėl šiuo metu rinkoje esančių serijų Kexxtone priemonių veiksmingumo.

Naudos ir rizikos santykio įvertinimas

Šios procedūros metu registruotojo buvo paprašyta paaiškinti, ar Kexxtone naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas ir ar šiuo metu rinkoje esančių ir į rinką išleidžiamų serijų vaistai nekelia pavojaus gyvūnų sveikatai ar aplinkai.

2024 m. balandžio mėn. surengto žodinio paaiškinimo metu registruotojas atkreipė dėmesį į tai, kad Kexxtone yra vienintelis rinkoje esantis veterinarinis vaistas, kuris yra skirtas naudoti ketozės atvejų skaičiui sumažinti. Vis dėlto komitetas laikėsi nuomonės, kad yra ir kitų priemonių, kuriomis galima užkirsti kelią ketozei, pvz., galima užtikrinti tinkamą šėrimą ir mitybą, kad karvė gautų reikiamų maisto medžiagų vėlyvame užtrūkimo etape arba iškart po veršiavimosi. Taip pat rinkoje yra kitų karvių ketozės prevencijos ir gydymo priemonių.

Be to, svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad EMA Vaistų stygiaus klausimų bendro kontaktinio punkto (SPOC) darbo grupė įvertino galimo Kexxtone stygiaus Europos Sąjungoje poveikį. Nors SPOC darbo

grupės veikloje dalyvauja ne visų ES ir (arba) EEE valstybių už veterinarinius vaistus atsakingų nacionalinių kompetentingų institucijų (21 nacionalinė kompetentinga institucija (NKI) atstovai, 15 NKI atsakė į apklausos klausimus ir nė viena iš jų nenurodė, kad šio veterinarinio vaisto stygius turėtų reikšmingą poveikį. Be to, jos nurodė, kad rinkoje yra kitų priemonių galvijų ketozei valdyti. Remiantis gauta grįžtama informacija, nuspręsta, kad Kexxtone stygius neturėtų reikšmingo poveikio ES ir (arba) EEE valstybėse narėse.

Apsvarstęs visus pirmiau išdėstytus registruotojo pateiktus paaiškinimus, CVMP priėjo prie išvados, kad nustatyti kokybės trūkumai kelia abejonių dėl Kexxtone veiksmingumo, nes gydomi galvijai gauna ne visą monenzino dozę, kuria remiantis buvo patvirtintas šio vaisto veiksmingumas jį registruojant. Be to, dėl šių kokybės trūkumų veikliosios medžiagos monenzino patenka į šunų, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, organizmą, todėl jie apsinuodija šiuo vaistu ir nuo to nugaišta. Apskritai, CVMP priėjo prie išvados, kad Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvijams naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, kol nebus tinkamai išspręsti dėl nustatytų kokybės trūkumų iškilę susirūpinimą keliantys klausimai.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad CVMP deramai atsižvelgė į registruotojo pasiūlymą vykdant šią procedūrą atšaukti tik tas vaistų serijas, kurios pagamintos nuo 2021 m. liepos mėn. iki 2022 m. kovo mėn., bet priėjo prie išvados, kad to nepakaktų, dėl šių priežasčių:

- registruotojas nurodė, kad 2021 m. gegužės mėn. įgyvendintas veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimas yra pagrindinė priežastis, dėl kurios iš priemonės išstumiamos ne visos tabletės. Jeigu registruotojo teiginys dėl pagrindinės priežasties yra teisingas, negalima pasitikėti išleidžiamų serijų vaistų kokybe, kol nebus atsisakyta minėto gamybos proceso pakeitimo;
- 2022 m. kovo mėn. ir 2023 m. lapkričio mėn. padarytų gatavo vaisto gamybos proceso pakeitimų nepakako, kad būtų išspręsta ne visų tablečių išspaudimo iš priemonės problema. Šią išvadą taip pat patvirtina tai, kad su panašiais nepageidaujamais reiškiniais, apie kuriuos pranešta, buvo susijusios bent 24 2022 m. kovo–rugpjūčio mėn. pagamintos vaisto serijos.

Pagrindas sustabdyti registracijos galiojimą

Kadangi

- CVMP apsvarstė pagal Reglamento (ES) 2019/6 130 straipsnio 4 dalį inicijuotą procedūrą dėl Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvijams (monenzino);
- CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad dėl nustatytų Kexxtone kokybės trūkumų priemonė atryjama, kol joje dar yra monenzino tablečių;
- CVMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant registruotojo raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, susijusius su Kexxtone kokybės trūkumais, galimu vaisto neveiksmingumu galvijams, šunims, kurie nėra paskirties gyvūnų rūšis, pasireiškiančiais nepageidaujamais reiškiniais ir bendru šio veterinarinio vaisto naudos ir rizikos santykiu;
- CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad šiuo metu nėra patvirtinto metodo, kurį taikant būtų galima atskirti tablečių išstūmimo *in vivo* atžvilgiu priimtinos ir nepriimtinos kokybės vaisto serijas;
- CVMP pabrėžė, kad nors gamybos procese buvo įgyvendinti tam tikri taisomieji ir prevenciniai veiksmai (TIPV), šių priemonių veiksmingumas siekiant išspręsti ne visų tablečių išstūmimo iš priemonės problemą neįrodytas ir nepatvirtintas, atsižvelgiant į toliau gaunamus farmakologinio budrumo pranešimus apie vaisto serijas, pagamintas įgyvendintus tuos veiksmus;

- CVMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad registruotojas dar neinicijavo registracijos sąlygų keitimo procedūrų, kad galėtų įgyvendinti kai kuriuos iš nustatytų taisomųjų ir prevencinių veiksmų;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad įrodymai, susiję padidėjusia atrytų priemonių, kuriose vis dar yra neištirpusių tablečių, ekspozicijos šunims, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, rizika, kelia didelį susirūpinimą dėl saugumo. Toliau gaunama pranešimų apie šunims pasireiškiančius sunkius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant mirties atvejus. 2023 m. pranešta apie 31 šuns mirties atvejį, o per pirmuosius tris 2024 m. mėnesius pranešta apie 9 šunų mirties atvejus;
- CVMP apsvairstė visas registruotojo pasiūlytas rizikos mažinimo priemones ir padarė išvadą, kad jau įgyvendintomis priemonėmis nepavyko pakankamai sumažinti nepageidaujamų reiškinių rizikos šunims, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, o pasiūlytų papildomų priemonių šiai rizikai sumažinti neįmanoma įgyvendinti nedelsiant;
- CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad daugėja farmakologinio budrumo pranešimų, patvirtinančių Kexxtone neveiksmingumą, ir daugėja atryjamų boliusų, kuriuose dar yra monenzino tablečių. Dėl to, kad tabletės neištumiamos iš priemonės į gydomų galvijų didįjį prieskrandį pagal numatytą grafiką, gyvūnai negauna tinkamos monenzino dozės, kurią jie turėtų gauti pagal atitinkamą šio veterinarinio vaisto indikaciją ir registracijos dokumentuose numatytą gydymo laikotarpį, o tai turi neigiamos įtakos veterinarinio vaisto veiksmingumui;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CVMP priėjo prie išvados, kad Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvijams naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, kol nebus tinkamai išspręsti dėl nustatytų kokybės trūkumų iškilę susirūpinimą keliantys klausimai.

Todėl CVMP rekomendavo sustabdyti Kexxtone registracijos (EU/2/12/145/001–003) galiojimą.

Be to, atsargumo sumetimais, siekdamas užkirsti kelią tolesnei vaisto ekspozicijai ir taip sumažinti tolesnių sunkių nepageidaujamų reiškinių riziką, CVMP nusprendė, kad, atsižvelgiant į apytiksliai apskaičiuotą platinimo grandinėje esantį veterinarinio vaisto kiekį, iš rinkos visais platinimo grandinės lygmenimis – iš didmeninės, mažmeninės prekybos vietų ir naudotojų (veterinarijos gydytojų ir ūkininkų) – reikia atšaukti visas šio veterinarinio vaisto serijas.

CVMP taip pat rekomendavo, kad registruotojas parengtų šiam konkrečiam klausimui skirtą komunikacijos planą ir tiesioginį pranešimą gyvūnų sveikatos priežiūros specialistams, kuris turėtų būti išplatintas veterinarijos gydytojams ir kitiems gyvūnų sveikatos priežiūros specialistams, siekiant informuoti juos apie tai, kad buvo sustabdytas šio vaisto registracijos galiojimas. Tai atitinka veterinariniams vaistams taikomos gerosios farmakologinio budrumo praktikos gairės¹; atitinkami dokumentai turi būti pateikti tvirtinti CVMP 2024 m. gegužės mėn. vyksiančiame CVMP posėdyje.

Kad sustabdytas Kexxtone registracijos galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas turėtų tinkamai įvykdyti toliau išdėstytas sąlygas ir pateikti patikimus mokslinius duomenis, patvirtinančius teigiamą šio veterinarinio vaisto naudos ir rizikos santykį.

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

II priedas

Sustabdyto registracijos galiojimo atnaujinimo sąlygos

Sustabdyto registracijos galiojimo atnaujinimo sąlygos

Kad sustabdytas Kexxtone 32,4 g nuolatinio atpalaidavimo didžiajame prieskrandyje priemonės galvijams registracijos galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas privalo pateikti patikimus mokslinius įrodymus, kad šio veterinarinio vaisto naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Registruotojas turi įvykdyti šias sąlygas:

1. registruotojas turi išsamiau pagrįsti pagrindinę priežastį, dėl kurios iš priemonės išstumiamos ne visos tabletės, ir turėtų įgyvendinti atitinkamus taisomuosius ir prevencinius veiksmus, kad ta priežastis būtų pašalinta, ir, be kita ko, tuo tikslu:
 - a. sukurti atskiriamąjį metodą atsižvelgiant į tablečių išstūmimą *in vivo* priimtinos ir nepriimtinos kokybės gatavo vaisto serijoms atskirti ir įtraukti šį naująjį bandymą į išleidimo specifikaciją;
 - b. įgyvendinti konkrečias papildomas proceso kontrolės priemones veikliajai medžiagai ir granulėms iki tabletavimo kontroliuoti ir visas kitas proceso kontrolės priemones, užtikrinančias kontroliuojamą tablečių išstūmimą *in vivo*;
 - c. apibrėžti konkrečius granuliavimo proceso pakeitimus ir pakoreguoti proceso kontrolės priemones;
2. imtis atitinkamų priemonių siekiant užtikrinti, kad ateityje pagamintus cilindrus būtų paprasta identifikuoti, net jei nuo jų būtų atitrūkę abu sparneliai;
3. pateikti komunikacijos strategiją, pagal kurią numatoma didinti informuotumą apie atrytų boliusų, kuriuose dar yra monenzino tablečių, gyvūnams, kurie nėra šio veterinarinio vaisto paskirties gyvūnų rūšis, keliamą riziką.

Rekomenduojama, kad registracijos galiojimas būtų sustabdytas tol, kol bus tinkamai įvykdytos visos sąlygos. Prireikus reikia pateikti paraišką (-as) dėl pirmiau minėtų registracijos sąlygų keitimo.