

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας**

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Kexxtone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή**

### **1. Εισαγωγή**

Το Kexxtone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή (εφεξής «Kexxtone»), είναι κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (VMP) το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία μονενσίνη. Έλαβε άδεια κυκλοφορίας το 2013 μέσω της κεντρικής διαδικασίας και προορίζεται για τη μείωση της εμφάνισης κέτωσης σε επίτοκες αγελάδες/δαμαλίδες γαλακτοπαραγωγής που αναμένεται να εμφανίσουν κέτωση.

Το Kexxtone είναι ένα σκεύασμα ελεγχόμενης απελευθέρωσης νατρίουχου μονενσίνης σε μορφή δισκίων, το οποίο περιέχεται σε συσκευή χορήγησης από πολυπροπυλένιο. Δώδεκα δισκία στοιβάζονται στον πλαστικό κύλινδρο της συσκευής, ο οποίος φέρει πλαστικά πτερύγια συγκράτησης. Αυτός ο τύπος της συσκευής για τα βοοειδή αναφέρεται συχνά ως βώλος και αυτή η ορολογία χρησιμοποιείται στο παρόν έγγραφο. Ο πλαστικός κύλινδρος έχει ένα ακροφύσιο μέσω του οποίου τα δισκία εκτίθενται σε υγρασία στη μεγάλη κοιλία. Μόλις εισέλθει στη μεγάλη κοιλία, τα δισκία απορροφούν νερό μέσω του στομίου του ακροφυσίου, σχηματίζοντας μια μαλακή γέλη η οποία στη συνέχεια εξωθείται μέσω του στομίου με τη δράση ενός ελατηρίου που διασφαλίζει ότι τα δισκία ωθούνται προς το στόμιο ώστε να επιτυγχάνεται η αδιάλειπτη απελευθέρωσή τους καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης. Η συσκευή προορίζεται να παραμένει στη μεγάλη κοιλία για χορήγηση του φαρμάκου επί τουλάχιστον 95 ημέρες. Ωστόσο, εάν τα πτερύγια αποκολληθούν από τον κύλινδρο στη μεγάλη κοιλία, η συσκευή έχει παλινδρομήσει.

Μετά την εμφάνιση προβλημάτων στην ποιότητα του Kexxtone τα οποία οδήγησαν σε συμβάντα παλινδρόμησης της συσκευής ενώ εξακολουθούσε να περιέχει δισκία μονενσίνης, καθώς και κατόπιν της αύξησης σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για μη στοχευόμενα είδη (σκύλοι) με το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, κινήθηκε διαδικασία ποιοτικού ελαττώματος. Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας εκφράστηκαν οι ακόλουθες ανησυχίες:

- a) Οι αστοχίες της προγραμματισμένης απελευθέρωσης των δισκίων από τη συσκευή στα προς θεραπεία ζώα εγείρουν αμφιβολίες ως προς το κατά πόσον τα προς θεραπεία ζώα λαμβάνουν τη σωστή δόση· η μη βέλτιστη δοσολογία θα μπορούσε, με τη σειρά της, να εγείρει ερωτήματα ως προς την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης έχουν ληφθεί αναφορές περί έλλειψης αποτελεσματικότητας.
- b) Η παλινδρόμηση συσκευών που περιέχουν ακόμη δισκία μονενσίνης μπορεί να οδηγήσει σε έκθεση άλλων ζωικών ειδών στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Το 2023 αναφέρθηκαν 31 θάνατοι σκύλων ως συνδεδεμένοι με την έκθεση των σκύλων σε παλινδρομηθείσες συσκευές Kexxtone.

Ο ΚΑΚ της συσκευής Kexxtone ισχυρίστηκε ότι τα προβλήματα ποιότητας περιορίστηκαν σε ορισμένες παρτίδες που παρασκευάστηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου εστίασης (Ιούλιος-Νοέμβριος 2021) και επισήμανε ότι έχει δεσμεύσει 57 παρτίδες τη εν λόγω περίοδο. Ωστόσο, δεν είναι σαφής ο αριθμός των παρασκευασθεισών παρτίδων που αποδεσμεύτηκαν κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου, καθώς και ο λόγος για τον οποίο ο ΚΑΚ αποφάσισε να δεσμεύσει μόνο τις παρτίδες που παρασκευάστηκαν κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου, παρά το γεγονός ότι όλες οι παρτίδες πληρούσαν τις τεχνικές προδιαγραφές που ορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ προέβη σε ορισμένες προσαρμογές των παραμέτρων παρασκευής του τελικού προϊόντος εντός των ορίων που εγκρίθηκαν κατά την επικύρωση της διεργασίας, η οποίες εφαρμόστηκαν τον Μάρτιο του 2022 και τον Νοέμβριο του 2023 προκειμένου να διευθετηθούν τα διαπιστωθέντα ποιοτικά ελαττώματα (αστοχίες στην προγραμματισμένη απελευθέρωση των δισκίων

μονενσίνης από τη συσκευή). Κατά συνέπεια, δεν υποβλήθηκε(-αν) αίτηση(-εις) τροποποίησης των μεθόδων παρασκευής και ελέγχου ή των τρεχουσών προδιαγραφών από τον ΚΑΚ για αυτές τις αλλαγές.

Στα αναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τα ποιοτικά ελαττώματα εμπλέκονται και άλλες παρτίδες πέραν εκείνων που παρασκευάστηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου εστίασης. Επιπλέον, ο αριθμός των ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν (τα οποία συνδέονται με «παλινδρόμηση», «κίνηση εμφυτεύματος», «έλλειψη αποτελεσματικότητας» ή «ελάττωμα προϊόντος») αυξήθηκε κατά τη διάρκεια του 2023 και η τάση αυτή συνεχίστηκε κατά τους πρώτους μήνες του 2024.

Με βάση όλα τα προαναφερθέντα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (ΕΚ) έκρινε ότι δεν ήταν εύλογο να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι προσαρμογές στη διαδικασία παρασκευής που πραγματοποιήθηκαν τον Μάρτιο του 2022 και τον Νοέμβριο του 2023 ήταν σε θέση να επιλύσουν ικανοποιητικά τα διαπιστωθέντα προβλήματα ποιότητας.

Ως εκ τούτου, στις 14 Μαρτίου 2024, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή υπέβαλε αίτημα στην Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (CVMP) για την έναρξη διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 130 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 για το κεντρικά εγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν Kexxstone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή.

Ζητήθηκε από την CVMP να εκδώσει επιστημονική γνώμη σχετικά με το:

- εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συσκευή Kexxstone εξακολουθεί να είναι θετική σύμφωνα με τους ισχύοντες όρους της άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των πτυχών παρασκευής και ελέγχου που περιλαμβάνονται στον φάκελο·
- εάν οι παρτίδες της συσκευής Kexxstone που τέθηκαν σε κυκλοφορία στην αγορά ενέχουν κίνδυνο για την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον και, συνεπώς, εάν πρέπει να δοθεί εντολή στον ΚΑΚ να ανακαλέσει τις εν λόγω παρτίδες·
- εάν ο ΚΑΚ θα πρέπει να εφαρμόσει ειδικά μέτρα/δράσεις για τη διασφάλιση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για το Kexxstone. Σε περίπτωση καταφατικής γνώμης, θα πρέπει να προσδιοριστούν τέτοια μέτρα/δράσεις.

Στις 29 Μαρτίου 2024, ο ΚΑΚ ενημέρωσε τον Οργανισμό ότι, μετά τη διαδικασία κατά την οποία το θέμα αυτό αξιολογούνταν αρχικά στο πλαίσιο των ελαττωμάτων ποιότητας, και εν αναμονή της έκβασης της διαδικασίας του άρθρου 130 παράγραφος 4, διέκοψε προδραστικά την εμπορία της συσκευής Kexxstone στην ΕΕ.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 130 παράγραφος 4, ο ΚΑΚ κλήθηκε να παράσχει προφορικές εξηγήσεις στην CVMP στις 16 Απριλίου 2024. Η CVMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ εγγράφως και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων. Παρακάτω παρατίθεται περίληψη των σημαντικότερων συναφών πληροφοριών.

## **2. Επιστημονική αξιολόγηση**

Τα ποιοτικά ελαττώματα του Kexxstone οδήγησαν σε παλινδρόμηση της συσκευής ενώ περιείχε ακόμη δισκία μονενσίνης. Με τη σειρά τους, τα εν λόγω συμβάντα εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα στα ζωικά είδη βοοειδών και την έκθεση άλλων ζωικών ειδών στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε σκύλους που δεν αποτελούν είδος-στόχο).

## 1. Ζητήματα ποιότητας

Ο ΚΑΚ ξεκίνησε μια έρευνα η οποία επικεντρώθηκε στην ποιότητα των παρτίδων που παρήχθησαν μεταξύ Ιουλίου και Νοεμβρίου 2021 και επιβεβαίωσε ότι εντόπισε τη δυνητική γενεσιουργό αιτία και, συνεπώς, τις αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής.

Ο ΚΑΚ προέβη σε ορισμένες προσαρμογές των παραμέτρων παρασκευής για την αντιμετώπιση των διαπιστωθέντων ελαττωμάτων ποιότητας. Ειδικότερα, τον Μάρτιο του 2022 εφαρμόστηκε μια αλλαγή στη συνήθη παραγωγή του τελικού προϊόντος, ενώ τον Νοέμβριο του 2023 εφαρμόστηκε και μια ακόμη αλλαγή, η οποία περιγράφεται κατωτέρω.

Ωστόσο, παρά την εφαρμογή αυτών των αλλαγών στη διεργασία, οι παρτίδες που παρασκευάστηκαν μετά τον Μάρτιο του 2022 παρουσίασαν επίσης τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, οι αλλαγές που έχουν εφαρμοστεί μέχρι σήμερα δεν είναι αποτελεσματικές και, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας, ο ΚΑΚ πρότεινε ορισμένες πρόσθετες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA), για τις οποίες θα απαιτηθούν τροποποιήσεις στην άδεια κυκλοφορίας, αλλά δεν έχουν ακόμη εφαρμοστεί. Πρόκειται για τα ακόλουθα:

- Καταχώρηση συγκεκριμένων αλλαγών στη διεργασία κοκκοποίησης.
- Διενέργεια ειδικών πρόσθετων ελέγχων της δραστικής ουσίας και των κοκκίων κατά τη διάρκεια της διεργασίας, πριν από την παρασκευή των δισκίων.
- Επαναφορά της προηγούμενης διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας με την εφαρμογή δύο αλλαγών. Μία από αυτές τις αλλαγές έχει προσδιοριστεί από τον ΚΑΚ ως η βασική αιτία της ατελούς χορήγησης των δισκίων *in-vivo*.
- Προσθήκη του αριθμού μήτρας (καλουπιού) στο άνω μέρος του κυλίνδρου για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας και της ταυτοποίησης των παρτίδων με τους κυλίνδρους που παλινδρομούν λόγω απώλειας των πτερυγίων τους.
- Βελτίωση του σχεδιασμού των καλουπιών και των πτερυγίων για τη μείωση των περιστατικών παλινδρόμησης.
- Ανάπτυξη μεθόδου διάκρισης του τελικού προϊόντος, ώστε να γίνεται διάκριση μεταξύ παρτίδων αποδεκτής και μη αποδεκτής ποιότητας.

### Συζήτηση

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας, ο ΚΑΚ δήλωσε ότι θεωρεί ως τη βασική αιτία για το ελάττωμα της ατελούς χορήγησης του δισκίου μία από τις αλλαγές που εισήχθησαν στη διαδικασία παρασκευής της δραστικής ουσίας τον Μάιο του 2021 («διαπιστωμένο πρόβλημα ποιότητας»). Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, αυτή η αλλαγή είχε ως αποτέλεσμα μεταβολές στις διεργασίες μικροκονιοποίησης και κοκκοποίησης των δισκίων της συσκευής Kexxtone.

Τον Μάρτιο του 2022, πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στις ρυθμίσεις του εξοπλισμού κοκκοποίησης. Μια περαιτέρω αλλαγή διεργασίας εφαρμόστηκε τον Νοέμβριο του 2023 στη διεργασία κοκκοποίησης. Οι εν λόγω αλλαγές δεν υποβλήθηκαν στο πλαίσιο τροποποιήσεων της άδειας κυκλοφορίας, καθώς ο ΚΑΚ έκρινε ότι οι εν λόγω αλλαγές ενέπιπταν εντός των ορίων για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που εγκρίθηκαν κατά τη διαδικασία επικύρωσης.

Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, η παρακολούθηση της διεργασίας πριν και μετά την αλλαγή που εφαρμόστηκε στη διεργασία κοκκοποίησης τον Νοέμβριο του 2023 κατέδειξε αλλαγές στα κοκκία, οι οποίες, κατά την άποψη του ΚΑΚ, βελτιώνουν την ποιότητά τους και διασφαλίζουν την κατάλληλη χορήγηση του προϊόντος *in-vivo*. Ένας πρόσθετος έλεγχος κατά τη διεργασία για τη συμπερίληψη μιας προδιαγραφής

για τα κοκκία, συνίστατο σε μια πρόσθετη διορθωτική και προληπτική ενέργεια (CAPA) που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Από τη δοκιμή εξώθησης της γέλης που περιλαμβάνεται στις προδιαγραφές της συσκευής Kexxtone σχετικά με την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας έχει πλέον αποδειχθεί ότι η συσκευή δεν είναι σε θέση να διακρίνει παρτίδες με αποδεκτή και μη αποδεκτή χορήγηση δισκίων in vivo. Κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε να αναπτύξει μια μέθοδο διάκρισης του τελικού προϊόντος, ώστε να γίνεται διάκριση μεταξύ παρτίδων αποδεκτής και μη αποδεκτής ποιότητας. Η δοκιμή αυτή βρίσκεται επί του παρόντος στο στάδιο της ανάπτυξης και ο ΚΑΚ δεν ήταν σε θέση να παράσχει ακριβές χρονοδιάγραμμα για την ολοκλήρωσή της. Έως ότου αναπτυχθεί και επικυρωθεί μια τέτοια μέθοδος, ο ΚΑΚ πρότεινε τη χρήση άλλης δοκιμής για την πρόβλεψη αποδεκτής χορήγησης δισκίων που χρησιμοποιήθηκε κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και κατά την εφαρμογή αλλαγών στη διαδικασία παρασκευής. Ωστόσο, η μέθοδος δεν έχει εγκριθεί στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας, δεν έχει επικυρωθεί και δεν έχουν καθοριστεί κριτήρια αποδοχής. Η μέθοδος χρησιμοποιείται μόνο για συγκριτικούς σκοπούς.

Για τα πρόσθετα όρια ελέγχου κατά τη διάρκεια της διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας και των κοκκίων, ο ΚΑΚ δεσμεύτηκε να υποβάλει αίτηση τροποποίησης.

Όσον αφορά την προτεινόμενη CAPA για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε πραγματικές συνθήκες σε περίπτωση παλινδρόμησης, εκκρεμεί η εφαρμογή ενός συστήματος σήμανσης του κυλίνδρου της συσκευής για τη διατήρηση των πληροφοριών ακόμη και αν αποκολληθούν και τα δύο πτερύγια. Ο ΚΑΚ πρότεινε την υποβολή αίτησης τροποποίησης.

Η προτεινόμενη CAPA για τη βελτίωση του σχεδιασμού του πτερυγίου για την αύξηση της αντοχής του στον χρόνο προτείνεται ως μέτρο για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης παλινδρόμησης. Ο ΚΑΚ πρότεινε την υποβολή αίτησης τροποποίησης.

Κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, ο ΚΑΚ ανέφερε επίσης ότι προτίθεται να προβεί αμέσως στην εφαρμογή της προηγούμενης διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας και να επικυρώσει εκ νέου τη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος. Το χρονικό πλαίσιο για τη συγκεκριμένη πρόσθετη διορθωτική και προληπτική ενέργεια (CAPA) δεν είναι σαφές.

### **Περίληψη και συμπεράσματα**

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης διαδικασίας, ο ΚΑΚ ανέφερε ότι θεωρεί ως βασική αιτία του ελαττώματος της ελλιπούς χορήγησης του προϊόντος μία από τις αλλαγές που εφαρμόστηκαν στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας τον Μάιο του 2021. Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των πολλαπλών αλλαγών που πραγματοποιήθηκαν ακολούθως στη διεργασία παρασκευής, καθώς και των πολλαπλών παραγόντων που ενδέχεται να συνέβαλαν στα προσδιορισθέντα προβλήματα ποιότητας, η CVMP έκρινε ότι ο ΚΑΚ θα πρέπει να παράσχει περαιτέρω στοιχεία για να επιβεβαιώσει την υποκείμενη αιτία της ατελούς χορήγησης των δισκίων.

Ο ΚΑΚ πρότεινε αρκετές διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) για την αντιμετώπιση των προσδιορισθέντων προβλημάτων ποιότητας αλλά μόνο μικρός αριθμός από αυτές έχουν εφαρμοστεί μέχρι σήμερα. Η επιτροπή έκρινε ότι τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν δεν επαρκούν για να καταδειχθεί ότι οι εν λόγω CAPA είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν τα διαπιστωθέντα προβλήματα ποιότητας και επισήμανε ότι οι παρτίδες που παρασκευάστηκαν μετά την εφαρμογή ορισμένων εκ των εν λόγω διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκθέσεων φαρμακοεπαγρύπνησης. Επιπλέον, η εφαρμογή των προτεινόμενων διορθωτικών ενεργειών θα σήμαινε ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης στο πλαίσιο διαδικασίας τροποποίησης. Καθώς οι εναπομείνουσες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) δεν έχουν ακόμη εφαρμοστεί, η CVMP έκρινε ότι δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την ικανότητά τους να διασφαλίσουν την παραγωγή παρτίδων κατάλληλης ποιότητας.

Όλες οι παρτίδες που αποτέλεσαν αντικείμενο αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων υποβλήθηκαν με επιτυχία σε όλους τους ελέγχους της διεργασίας και σε όλες τις δοκιμές απελευθέρωσης του τελικού προϊόντος. Αυτό καταδεικνύει ότι οι εφαρμοζόμενοι έλεγχοι δεν είναι επαρκείς για τη διασφάλιση της ομοιομορφίας των σημαντικών ποιοτικών χαρακτηριστικών του προϊόντος, τα οποία με τη σειρά τους διασφαλίζουν την ικανοποιητική και ομοιόμορφη επίδοση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά την κλινική χρήση.

Οι εφαρμοζόμενοι έλεγχοι κατά τη διεργασία και οι προδιαγραφές προϊόντος δεν διασφαλίζουν επαρκώς τη διάκριση μεταξύ των παρτίδων και, επί του παρόντος, δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμή που να καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα των CAPA ή να διακρίνει μεταξύ παρτίδων αποδεκτής και μη αποδεκτής ποιότητας όσον αφορά τη χορήγηση δισκίων *in-vivo*. Η πρόταση του ΚΑΚ περί προσωρινής χρήσης μιας μη επικυρωμένης δοκιμής, χωρίς καθορισμένες συνθήκες δοκιμής και κριτήρια αποδοχής, έως ότου αναπτυχθεί και επικυρωθεί μια μέθοδος που διασφαλίζει τη διακριτική ικανότητα του τελικού προϊόντος, δεν θεωρείται κατάλληλη για την επιβεβαίωση της αποδεκτής ποιότητας των παρτίδων.

Επιπλέον, εκκρεμούν και άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης παλινδρόμησης και να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα.

## **2. Πτυχές ασφάλειας**

Η δραστική ουσία που περιέχει το Kexxtone (μονενσίνη) είναι τοξική για τους σκύλους. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μονενσίνης σε σκύλους είναι ανορεξία, έμετος, μυϊκή αδυναμία, αταξία, προοδευτική πάρεση/παράλυση, κατάκλιση, αρρυθμίες, επιληπτικές κρίσεις και θάνατος. Ο ακριβής μηχανισμός τοξικότητας σε σκύλους δεν είναι γνωστός.

Η παλινδρόμηση των βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης ως αποτέλεσμα του εν λόγω ποιοτικού ελαττώματος ενέχει αυξημένο κίνδυνο δηλητηρίασης για μη στοχευόμενα είδη (ιδίως σκύλους). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την αυξημένη αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) σε σκύλους το 2023/2024 (σύμφωνα με τα στοιχεία της βάσης κτηνιατρικών δεδομένων), ο οποίος συνδέεται με την έκθεση σκύλων σε παλινδρομηθείσες συσκευές Kexxtone.

### **Συζήτηση**

Τον Αύγουστο του 2022, ο ΚΑΚ υπέβαλε σήμα στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, αναφέροντας 21 περιστατικά (συμπεριλαμβανομένων 8 θανάτων) σε σκύλους κατά την περίοδο από την 1η Αυγούστου 2020 έως τις 15 Ιουνίου 2022. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα κλινικά συμπτώματα στους σκύλους ήταν αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πάρεση και κατάρρευση. Το συμπέρασμα του ΚΑΚ ήταν να συνεχιστεί η παρακολούθηση της έκθεσης των σκύλων.

Η τελευταία υποβολή σήματος στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης πραγματοποιήθηκε στις 31 Ιανουαρίου 2024, αλλά δεν αναφέρθηκε έκθεση σε σκύλους. Ωστόσο, μεταξύ Ιανουαρίου 2023 και Μαρτίου 2024 ελήφθησαν 54 νέα περιστατικά σχετικά με δηλητηρίαση σκύλων (47 από αυτά το 2023), σύμφωνα με ανάλυση των πληροφοριών της βάσης κτηνιατρικών δεδομένων. Τα περιστατικά αυτά, τα οποία παρελήφθησαν το 2023 και κατά τους πρώτους μήνες του 2024, ανέφεραν ότι οι σκύλοι κατανάλωσαν άγνωστη ποσότητα μονενσίνης και ότι σημειώθηκαν 40 θάνατοι σκύλων.

Η CVMP επισήμανε τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου: προειδοποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, εκπαιδευτικά προγράμματα και υλικά για κτηνιάτρους και κτηνοτρόφους σε χώρες της ΕΕ, περιγραφή της δραστικής ουσίας μονενσίνη στο ιατροτεχνολογικό προϊόν (συσκευή) με ανάγλυφους χαρακτήρες, συνεχή βελτίωση και διαχείριση του σχεδιασμού της συσκευής και των ιδιοτήτων της για την ελαχιστοποίηση της παλινδρόμησης που σχετίζεται με την αστοχία της συσκευής, ανάπτυξη ενεργού μεθόδου διάκρισης

του τελικού προϊόντος για τη διασφάλιση της κατάλληλης χορήγησης των δισκίων *in-vivo* και, κατ' επέκταση, την ελαχιστοποίηση της δυνητικής έκθεσης σε μη στοχευόμενα είδη. Ωστόσο, παρά τα μέτρα αυτά, σημειώθηκε αύξηση των αναφερθέντων περιστατικών ανεπιθύμητων συμβάντων σε σκύλους το 2023, η οποία συνεχίζεται και το 2024.

Ο ΚΑΚ διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης υποδεικνύουν ότι η αυξημένη αναφορά παλινδρόμησης συσχετίζεται με την αύξηση των αναφορών για το ελάττωμα ποιότητας της ατελούς χορήγησης (απελευθέρωσης) των δισκίων, αλλά δεν αντανακλούν πραγματική αύξηση του ρυθμού παλινδρόμησης και, ως εκ τούτου, η αύξηση του κινδύνου για τους σκύλους δεν οφείλεται στη ατελή χορήγηση των δισκίων.

Προκειμένου να συμπληρωθούν τα ήδη υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, ο ΚΑΚ πρότεινε να αυξηθούν οι προειδοποιήσεις στη συσκευασία του προϊόντος σχετικά με την έκθεση σε μη στοχευόμενα είδη, να αποτυπωθεί με ανάγλυφους χαρακτήρες πρόσθετη προειδοποίηση όσον αφορά τους σκύλους σε κάθε κύλινδρο και να διερευνηθεί η δυνατότητα ενσωμάτωσης πικρού υλικού στην κάψουλα για την αποτροπή της κατανάλωσης από μη στοχευόμενα είδη. Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης μια πρόσθετη εκπαιδευτική εκστρατεία σε ολόκληρη την ΕΕ σχετικά με την απόρριψη των κυλίνδρων, την αποφυγή της έκθεσης σε μη στοχευόμενα είδη και τους κινδύνους των εκτροφείων εν γένει.

### **Περίληψη και συμπεράσματα**

Μετά την καταγραφή του ποιοτικού ελαττώματος, η CVMP έκρινε ότι η συσχέτιση μεταξύ των παλινδρομηθιστών συσκευών μεγάλης κοιλίας με ατελή χορήγηση των δισκίων και της αυξημένης αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων σε μη στοχευόμενα είδη (σκύλους) ήταν ενδεικτική αυξημένου κινδύνου δηλητηρίασης για άλλα ζώα εκτός των στοχευόμενων ειδών.

Ο ισχυρισμός του ΚΑΚ ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τα μη στοχευόμενα είδη δεν συνάδει με τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης. Πράγματι, σύμφωνα με τις πληροφορίες που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ, ο αριθμός των αναφορών παλινδρόμησης ή μετακίνησης εμφυτεύματος που σχετίζονται με ατελή χορήγηση δισκίων [δηλ. βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης μετά από 95 ημέρες] φαίνεται να έχει αυξηθεί κατά τη διάρκεια του 2023. Επιπλέον, ακόμη και αν γινόταν δεκτό ότι η συνολική συχνότητα παλινδρόμησης των βόλων δεν έχει αυξηθεί (αλλά μάλλον η αναφορά τους λόγω της παρουσίας δισκίων μονενσίνης), ο κίνδυνος για τα είδη που δεν αποτελούν στόχο θεωρήθηκε ότι έχει αυξηθεί εξαιτίας αυτού του ποιοτικού ελαττώματος, το οποίο προκύπτει από τον μεγαλύτερο αριθμό αναφερθέντων περιστατικών παλινδρόμησης βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης.

Η επιτροπή επισήμανε ότι, παρόλο που ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι έχει προβεί σε ορισμένες προσαρμογές των παραμέτρων παρασκευής για την αντιμετώπιση των ποιοτικών ελαττωμάτων που προσδιορίστηκαν και εφάρμοσε τις προσαρμογές αυτές από τον Μάρτιο του 2022, παραμένει το γεγονός ότι οι αναφορές τοξίκωσης (συμπεριλαμβανομένων των θανάτων) σε σκύλους αυξήθηκαν το 2023 και συνεχίζονται το 2024, αφορούν δε και παρτίδες που παρασκευάστηκαν από τον Μάρτιο του 2022, γεγονός που υποδηλώνει ότι συνεχίζεται ο αυξημένος κίνδυνος για τα μη στοχευόμενα είδη παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόστηκαν μέχρι σήμερα.

Η CVMP επισήμανε επίσης ότι τα μέτρα που έχουν ήδη εφαρμοστεί για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης μη στοχευόμενων ειδών στην Kexxtone δεν κατάφεραν να αντιμετωπίσουν ικανοποιητικά τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων στα μη στοχευόμενα είδη σκύλων. Όσον αφορά την πρόταση του ΚΑΚ για συμπλήρωση των υφιστάμενων προειδοποιήσεων που αναγράφονται στην ετικέτα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου έκθεσης των μη στοχευόμενων ειδών και στη συσκευασία του προϊόντος, καθώς και την αναγραφή πρόσθετης προειδοποίησης με ανάγλυφους χαρακτήρες σε κάθε κύλινδρο, η CVMP έκρινε ότι αυτές οι ενέργειες δεν θα ήταν σε θέση να αντιμετωπίσουν δεόντως τον αυξημένο κίνδυνο που ενέχει η παλινδρόμηση των βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης. Η πρόταση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να διερευνηθεί η δυνατότητα ενσωμάτωσης μιας πικρής ουσίας

στη συσκευή θεωρείται ενδιαφέρουσα. Ωστόσο, δεδομένου ότι επί του παρόντος τελεί απλώς υπό διερεύνηση, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μέτρο κατάλληλο για την αντιμετώπιση των εντοπισθέντων κινδύνων για τα μη στοχευόμενα είδη.

### **3. Ζητήματα αποτελεσματικότητας**

Από τα προσδιορισθέντα προβλήματα ποιότητας που αναφέρθηκαν ανωτέρω προκύπτει ότι η συσκευή εμφανίζει παλινδρόμηση ενώ εξακολουθεί να περιέχει δισκία μονενσίνης, με αποτέλεσμα τα υπό θεραπεία ζώα να μην λαμβάνουν την πλήρη ποσότητα μονενσίνης για την προβλεπόμενη διάρκεια της θεραπείας, δηλαδή δεν λαμβάνουν τη βέλτιστη δόση. Κατά συνέπεια, το γεγονός αυτό εγείρει ερωτήματα ως προς την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης έχουν ληφθεί αναφορές περί έλλειψης αποτελεσματικότητας.

#### **Συζήτηση**

Ο ΚΑΚ, αξιολογώντας τις ενδείξεις «έλλειψης αποτελεσματικότητας» και «παλινδρόμησης» βάσει περιστατικών που σχετίζονται με την ατελή χορήγηση δισκίων μονενσίνης από τη συσκευή, υπέβαλε σήμα στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης στις 31 Ιανουαρίου 2024. Έχουν επίσης ληφθεί υπόψη οι αναφορές για «μετακίνηση εμφυτεύματος».

Η έκθεση που υποβλήθηκε στο πλαίσιο του σήματος περιλάμβανε τα περιστατικά που αναφέρθηκαν στο σύστημα EudraVigilance Veterinary κατά τη διάρκεια του 2023, καθώς και τον σωρευτικό αριθμό περιστατικών από την πρώτη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά. Από την 1η Ιανουαρίου έως την 31η Δεκεμβρίου 2023 αναφέρθηκαν 81 περιστατικά «έλλειψης αποτελεσματικότητας», 493 περιστατικά «μετακίνησης εμφυτεύματος» (326 εκ των οποίων σχετιζόνταν με ατελή χορήγηση δισκίων) και 338 περιστατικά «παλινδρόμησης» (236 εκ των οποίων σχετιζόνταν με ατελή χορήγηση δισκίων). Οι αναφορές αυτές κατά τη διάρκεια του 2023 αντιπροσώπευαν το 65 %, το 78 % και το 82 %, αντίστοιχα, όλων των αναφορών για τις αντίστοιχες ενδείξεις που έχουν καταγραφεί μέχρι την εν λόγω ημερομηνία, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική αύξηση της συχνότητας των συγκεκριμένων αναφορών το 2023 σε σύγκριση με τα προηγούμενα έτη.

Κατά την αξιολόγηση της 8ης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) το 2021, ο ΚΑΚ συζήτησε το θέμα αντικατάστασης του υλικού της συσκευής με υλικό υψηλότερης αντοχής στην τάση εφελκυσμού. Η αλλαγή του συγκεκριμένου υλικού οφειλόταν στην παύση της παρασκευής πολυπροπυλενίου από τον προμηθευτή. Ωστόσο, ο ΚΑΚ δήλωσε ότι αναμενόταν μείωση της θραύσης των πτερυγίων και, ως εκ τούτου, μείωση της συχνότητας εμφάνισης παλινδρόμησης, ενώ δεσμεύτηκε να αξιολογήσει τον αντίκτυπο της εν λόγω αλλαγής, συνεχίζοντας να παρακολουθεί τις αναφορές περί παλινδρόμησης. Δεδομένου ότι η παλινδρόμηση βώλων (με ατελή απελευθέρωση/χορήγηση δισκίων) έχει αναφερθεί ως σχετιζόμενη με το συγκεκριμένο ποιοτικό ελάττωμα, δεν ήταν σαφής ο ενδεχόμενος αντίκτυπος της αλλαγής του υλικού της συσκευής ή το κατά πόσον τα σπασμένα πτερύγια συμβάλλουν στην παλινδρόμηση των βώλων. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παράσχει επικαιροποιημένες πληροφορίες επί του θέματος στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων κατά τη συνεδρίαση της CVMP τον Απρίλιο του 2024. Ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι, σύμφωνα με τη διαδικασία παρακολούθησης, η αλλαγή του υλικού από το 2020 με υλικό υψηλότερης αντοχής στην τάση εφελκυσμού δεν συσχετίστηκε με οποιεσδήποτε τάσεις ποιοτικού ελαττώματος του προϊόντος ή/και συμβάντα παλινδρόμησης.

Λόγω της φύσης του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, δηλαδή μιας συσκευής συνεχούς απελευθέρωσης δισκίων, η αστοχία απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας για την προβλεπόμενη περίοδο των 95 περίπου ημερών εγείρει ανησυχίες σχετικά με το κατά πόσον τα υπό θεραπεία ζώα λαμβάνουν την αναγκαία δόση μονενσίνης. Η σχέση μεταξύ των παλινδρομηθεισών συσκευών με ελλιπή χορήγηση δισκίων και της αυξημένης αναφοράς «έλλειψης αποτελεσματικότητας» από το 2021 είναι ενδεικτική του αυξημένου κινδύνου ατελούς και μη βέλτιστης χορήγησης δόσης και, ως εκ τούτου,

εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη χρήση. Μετά τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, οι χρήστες αναμένουν ότι το προϊόν θα παραμείνει in situ και θα «απελευθερώνει» μονενσίνη στο υπό θεραπεία ζώο για περίπου 95 ημέρες, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη συχνότητα εμφάνισης κέτωσης σε επίτοκες γαλακτοπαραγωγές αγελάδες και δαμαλίδες που αναμένεται να εμφανίσουν κέτωση. Η ατελής χορήγηση της μονενσίνης λόγω παλινδρόμησης των βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης συνιστά εγγενή κίνδυνο για τα υπό θεραπεία ζώα λόγω της μη βέλτιστης/ατελούς χορήγησης της δόσης.

Ο ΚΑΚ έκρινε ότι, παρά το γεγονός ότι υπήρξαν αρκετές αναφορές περί πιθανολογούμενης έλλειψης αποτελεσματικότητας, λίγες ήταν αυτές που περιλάμβαναν επαρκείς πληροφορίες επιβεβαίωσης της ανάπτυξης κλινικής κέτωσης στα υπό θεραπεία ζώα, ενώ πολλές ήταν αναφορές που υπέθεταν ότι η έλλειψη αποτελεσματικότητας οφείλεται στην παρουσία δισκίων μονενσίνης στους παλινδρομηθέντες βόλους. Παρότι αναγνωρίζεται ότι οι εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνησης ενδέχεται να μην περιέχουν πάντα επαρκείς πληροφορίες που να αποσαφηνίζουν το κατά πόσον η αναφερόμενη «έλλειψη αποτελεσματικότητας» έχει επιβεβαιωθεί στην πράξη, παραμένει γεγονός ότι, κατά την παλινδρόμηση του βόλου ενώ εξακολουθεί να περιέχει δισκία μονενσίνης, η προβλεπόμενη δόση δεν έχει χορηγηθεί στο υπό θεραπεία ζώο και, συνεπώς, η ποσότητα της μονενσίνης που χορηγείται στο υπό θεραπεία ζώο είναι μικρότερη από τη δόση βάσει της οποίας καταδείχθηκε η αποτελεσματικότητά της και χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας. Υπό αυτές τις συνθήκες, η αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή.

Απαντώντας στις ερωτήσεις που τέθηκαν κατά τη διάρκεια της διερεύνησης του εν λόγω ποιοτικού ελαττώματος, ο ΚΑΚ παρέσχε τις ακόλουθες πληροφορίες:

| 2023                                                        | Ιαν-Μάρ                      |                            | Απρ-Ιούν                     |                            | Ιούλ-Σεπτ                    |                            | Οκτ-Δεκ                      |                            | Ιαν-Δεκ                      |                            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| ΣΗΜΑ                                                        | Αριθμός<br>περιστα-<br>τικών | Ατελή<br>ς<br>χορήγ<br>ηση | Αριθμός<br>περιστα-<br>τικών | Ατελή<br>ς<br>χορήγ<br>ηση | Αριθμός<br>περιστα-<br>τικών | Ατελή<br>ς<br>χορήγ<br>ηση | Αριθμός<br>περιστα-<br>τικών | Ατελή<br>ς<br>χορήγ<br>ηση | Αριθμός<br>περιστα-<br>τικών | Ατελή<br>ς<br>χορήγ<br>ηση |
| Παλινδρό-<br>μηση                                           | 73                           | 49                         | 69                           | 46                         | 81                           | 62                         | 115                          | 79                         | 338                          | 236                        |
| Μετακίνη-<br>ση<br>εμφυτεύμ-<br>ατος                        | 109                          | 59                         | 116                          | 79                         | 113                          | 82                         | 155                          | 106                        | 493                          | 326                        |
| Παλινδρό-<br>μηση ή<br>μετακίνη-<br>ση<br>εμφυτεύμ-<br>ατος | 111                          | 60                         | 120                          | 81                         | 117                          | 85                         | 156                          | 106                        | 504                          | 332                        |
| Ελάττωμ-<br>α<br>προϊόντο-<br>ς *                           | 5                            | 4                          | 3                            | 2                          | 15                           | 13                         | 146                          | 102                        | 169                          | 121                        |
| Όπως<br>υποβλήθ-<br>ηκε στο<br>IRIS                         |                              | 63                         |                              | 77                         |                              | 87                         |                              | 112                        |                              | 339                        |

\*Δεν υπήρξε περιστατικό που να αναφέρει «Ελάττωμα προϊόντος» χωρίς άλλη ένδειξη «Μετακίνηση εμφυτεύματος» ή «Παλινδρόμηση»

Στον πίνακα παρουσιάζονται τα περιστατικά «παλινδρόμησης», «μετακίνησης εμφυτεύματος» και «ελαττώματος προϊόντος» σε σχέση με την ατελή χορήγηση των δισκίων για το έτος 2023, ανά τρίμηνο. Από τον πίνακα μπορεί κανείς να δει ότι υψηλός αριθμός περιστατικών με τις ως άνω ενδείξεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια του 2023 σχετίζονται επίσης με προβλήματα απελευθέρωσης του προϊόντος.

### **Περίληψη και συμπέρασμα**

Δεδομένης της αύξησης των αναφορών φαρμακοεπαγρύπνησης που υποστηρίζουν την έλλειψη αποτελεσματικότητας του Kexxstone, ατότου αναφέρθηκε το ποιοτικό ελάττωμα και η σημαντική αύξηση παλινδρομηθέντων βόλων με ατελή χορήγηση των δισκίων κατά τη διάρκεια του 2023 (και η οποία συνεχίζεται έως το 2024), η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι προκύπτουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η CVMP έκρινε ότι η μη απελευθέρωση όλης της προβλεπόμενης δόσης μονενσίνης κατά τη διάρκεια της αναμενόμενης περιόδου χορήγησης του προϊόντος (περίπου 95 ημέρες) θέτει υπό αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι, καθώς ο ΚΑΚ δεν μπορεί να εγγυηθεί ότι τα προσδιορισθέντα προβλήματα ποιότητας δεν υπάρχουν στις παρτίδες που κυκλοφορούν επί του παρόντος στην αγορά, αμφισβητείται η αποτελεσματικότητα των παρτίδων του Kexxstone που διατίθενται επί του παρόντος στην αγορά .

### **Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου**

Στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αποσαφηνίσει το εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συσκευή Kexxstone εξακολουθεί να είναι θετική και εάν οι παρτίδες που επί του παρόντος κυκλοφορούν και διατίθενται στην αγορά ενδέχεται να ενέχουν κίνδυνο για την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον.

Κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων τον Απρίλιο του 2024, ο ΚΑΚ επισήμανε ότι το Kexxstone είναι το μόνο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που κυκλοφορεί στην αγορά και το οποίο ενδείκνυται ειδικά για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης κέτωσης. Ωστόσο, η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχουν και άλλα μέτρα για την πρόληψη της κέτωσης, όπως η εξασφάλιση καλής πρόσληψης τροφής και διατροφής με τις απαραίτητες θρεπτικές ουσίες κατά την όψιμη ξηρά περίοδο ή αμέσως μετά τον τοκετό. Υπάρχουν επίσης εναλλακτικές λύσεις στην αγορά τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία της κέτωσης στην αγελάδα.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η ομάδα εργασίας του ενιαίου σημείου επαφής για τις ελλείψεις φαρμάκων (SPOC) του EMA αξιολόγησε την κρισιμότητα της πιθανής έλλειψης της συσκευής Kexxstone στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Παρόλο που δεν εκπροσωπούνται όλες οι αρμόδιες εθνικές αρχές της ΕΕ/του ΕΟΧ για τα κτηνιατρικά φάρμακα στην ομάδα εργασίας του SPOC (21 εθνικές αρμόδιες αρχές (ΕΑΑ)), 15 εθνικές αρμόδιες αρχές ανταποκρίθηκαν στην έρευνα και καμία από αυτές δεν θεωρούσε κρίσιμη την έλλειψη αυτής του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Επιπλέον, κατέδειξαν τη διαθεσιμότητα εναλλακτικών λύσεων για τη διαχείριση της κέτωσης στα βοοειδή. Βάσει των παρατηρήσεων που ελήφθησαν, κρίθηκε ότι δεν θα υπάρξει σημαντικός αντίκτυπος στα κράτη μέλη της ΕΕ/του ΕΟΧ σε περίπτωση έλλειψης του Kexxstone.

Κατόπιν εξέτασης όλων των διευκρινίσεων που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ, όπως περιγράφεται στις ανωτέρω παραγράφους, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαπιστωθέντα ποιοτικά προβλήματα υπονομεύουν την αποτελεσματικότητα του Kexxstone, καθώς τα υπό θεραπεία βοοειδή δεν λαμβάνουν τη δόση μονενσίνης βάσει της οποίας τεκμηριώθηκε η αποτελεσματικότητά της κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, αυτά τα προβλήματα ποιότητας έχουν οδηγήσει στην έκθεση μη

στοχευόμενων ειδών στη δραστική ουσία μονενσίνη, η οποία με τη σειρά της έχει προκαλέσει τοξικότητα και θανατηφόρα αποτελέσματα σε σκύλους. Συνολικά, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Kexxstone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή, δεν είναι πλέον θετική έως ότου διευθετηθούν ικανοποιητικά οι ανησυχίες που επισημάνθηκαν κατόπιν των διαπιστωθέντων προβλημάτων ποιότητας.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η CVMP έλαβε δεόντως υπόψη την πρόταση του ΚΑΚ στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας για την ανάκληση μόνο των παρτίδων που παρασκευάστηκαν μεταξύ Ιουλίου 2021 και Μαρτίου 2022, αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εν λόγω πρόταση δεν θα ήταν επαρκής για τους ακόλουθους λόγους:

- Ο ΚΑΚ υπέδειξε ότι η εφαρμογή της αλλαγής στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας τον Μάιο του 2021 αποτελεί τη βασική αιτία για την ατελή χορήγηση των δισκίων. Εάν ο πρόταση του ΚΑΚ σχετικά με τη βασική αιτία είναι σωστή, δεν μπορεί να υπάρξει εμπιστοσύνη στην ποιότητα των παρτίδων που αποδεσμεύτηκαν έως την αποκατάσταση της αλλαγής.
- Οι αλλαγές στην παρασκευή του τελικού προϊόντος που εφαρμόστηκαν τον Μάρτιο του 2022 και τον Νοέμβριο του 2023 δεν ήταν επαρκείς για την αντιμετώπιση του προβλήματος της ατελούς χορήγησης. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι για τουλάχιστον 24 παρτίδες που παρασκευάστηκαν μεταξύ Μαρτίου και Αυγούστου 2022 αναφέρθηκαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Λόγοι για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CVMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 130 παράγραφος 4 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 για το Kexxstone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για τα βοοειδή (μονενσίνη).
- Η CVMP επισήμανε ότι τα διαπιστωθέντα προβλήματα ποιότητας του Kexxstone προκαλούν την παλινδρόμηση της συσκευής ενώ εξακολουθεί να περιέχει δισκία μονενσίνης.
- Η CVMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που παρασχέθηκαν εγγράφως από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων σχετικά με τις ελλείψεις ως προς την ποιότητα του Kexxstone, την πιθανή έλλειψη αποτελεσματικότητας σε βοοειδή, τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε σκύλους που δεν ανήκουν στα είδη-στόχους, καθώς και τη συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.
- Η CVMP επισήμανε ότι δεν υπάρχει επί του παρόντος επικυρωμένη μέθοδος η οποία να μπορεί να διακρίνει μεταξύ των παρτίδων αποδεκτής και μη αποδεκτής ποιότητας σε ό,τι αφορά τη χορήγηση των δισκίων in vivo.
- Η CVMP επισήμανε ότι, ενώ ορισμένες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες έχουν εφαρμοστεί στο πλαίσιο της διεργασίας παρασκευής, η αποτελεσματικότητα των εν λόγω μέτρων στην αντιμετώπιση της ατελούς χορήγησης των δισκίων δεν έχει καταδειχθεί επαρκώς και δεν επιβεβαιώνεται από τις συνεχείς αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης για τις παρτίδες που παρασκευάζονται μετά την εφαρμογή των εν λόγω ενεργειών.
- Η CVMP επισήμανε επίσης ότι οι διαδικασίες τροποποίησης για την εφαρμογή ορισμένων από τις προσδιορισθείσες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) δεν έχουν ακόμα ξεκινήσει από τον ΚΑΚ.

- Η CVMP έκρινε ότι τα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο αυξημένης έκθεσης των μη στοχευόμενων ειδών σκύλων σε παλινδρομηθείσες συσκευές που εξακολουθούν να περιέχουν μη διαλυμένα δισκία προκαλούν σοβαρές ανησυχίες όσον αφορά την ασφάλεια. Εξακολουθούν να αναφέρονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σκύλους, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών. Το 2023 αναφέρθηκαν τριάντα ένας θάνατοι σκύλων και κατά τους πρώτους 3 μήνες του 2024 αναφέρθηκαν εννέα θάνατοι σκύλων.
- Η CVMP έλαβε υπόψη όλα τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ήδη εφαρμοζόμενα μέτρα δεν μπόρεσαν να αντιμετωπίσουν ικανοποιητικά τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε σκύλους που δεν ανήκουν στα είδη-στόχους, ενώ τα πρόσθετα μέτρα που προτάθηκαν δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα για την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου.
- Η CVMP έλαβε υπόψη την αύξηση των αναφορών φαρμακοεπαγρύπνησης που υποστηρίζουν την έλλειψη αποτελεσματικότητας του Kexxstone και τον αυξημένο αριθμό παλινδρόμησης των βόλων του δισκίου μονενσίνης. Οι αστοχίες στην προγραμματισμένη απελευθέρωση των δισκίων από τη συσκευή στα υπό θεραπεία βοοειδή έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη δυνατότητα των υπό θεραπεία ζώων να λαμβάνουν τη σωστή δόση μονενσίνης για την ένδειξη για την οποία προβλέπεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν στην άδεια κυκλοφορίας, όπως και για τη διάρκεια της προβλεπόμενης θεραπείας, υπονομεύοντας την αποτελεσματικότητα προϊόντος.

Με βάση τα ανωτέρω, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, έως ότου αντιμετωπιστούν ικανοποιητικά οι ανησυχίες που επισημάνθηκαν ως αποτέλεσμα των διαπιστωθέντων προβλημάτων ποιότητας, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Kexxstone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή, δεν είναι πλέον θετική.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγήθηκε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για τη συσκευή Kexxstone (EU/2/12/145/001-003).

Επιπλέον, ως προληπτικό μέτρο για την πρόληψη της περαιτέρω έκθεσης και, συνεπώς, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης περαιτέρω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, η CVMP έκρινε ότι, λαμβάνοντας υπόψη την εκτιμώμενη ποσότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που είναι διαθέσιμο εντός της αλυσίδας διανομής, όλες οι παρτίδες του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να ανακληθούν από την αγορά σε όλα τα επίπεδα της αλυσίδας διανομής —χονδρεμπόριο, λιανική πώληση και χρήστες (κτηνίατροι/κτηνοτρόφοι).

Επιπλέον, η CVMP συνέστησε στον ΚΑΚ να παρουσιάσει ένα ειδικό σχέδιο επικοινωνίας ανά θέμα και ένα σχέδιο για την άμεση επικοινωνία με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας των ζώων με σκοπό την ενημέρωση των κτηνιάτρων και άλλων επαγγελματιών του τομέα της υγείας των ζώων σχετικά με την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας. Αυτό συνάδει με τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ορθή κτηνιατρική πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης<sup>1</sup> τα δε σχετικά έγγραφα θα πρέπει να υποβληθούν στην CVMP προς έγκριση κατά τη συνεδρίασή της τον Μάιο του 2024.

Για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας του Kexxstone, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διευθετήσει ικανοποιητικά τους όρους που περιγράφονται κατωτέρω και να παράσχει αξιόπιστα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

<sup>1</sup> Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication (EMA/63454/2021)

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Όροι για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας**

## Όροι για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας

Για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας του Kexxstone 32,4 g, συσκευή συνεχούς απελευθέρωσης στη μεγάλη κοιλία για βοοειδή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) παρέχει αξιόπιστα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Ο ΚΑΚ πρέπει να πληροί τους ακόλουθους όρους:

1. η υποκείμενη αιτία της ατελούς χορήγησης των δισκίων θα πρέπει να επιβεβαιωθεί περαιτέρω και να εφαρμοστούν κατάλληλες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) για την αντιμετώπισή της, οι οποίες θα πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:
  - a. ανάπτυξη μεθόδου διάκρισης της απελευθέρωσης του τελικού προϊόντος, η οποία να μπορεί να διακρίνει μεταξύ παρτίδων αποδεκτής και μη αποδεκτής ποιότητας σε ό,τι αφορά τη χορήγηση των δισκίων *in-vivo* και προσθήκη αυτής της νέας δοκιμής στις προδιαγραφές απελευθέρωσης.
  - b. εφαρμογή ειδικών πρόσθετων ελέγχων κατά τη διεργασία της δραστηκής ουσίας και των κοκκίων πριν από την παραγωγή δισκίων, καθώς και τυχόν άλλων ελέγχων επί των διεργασιών που έχουν προσδιοριστεί ως κρίσιμης σημασίας για τον έλεγχο της χορήγησης *in-vivo*.
  - c. προσδιορισμός των συγκεκριμένων αλλαγών στη διεργασία κοκκοποίησης και ανάλογη προσαρμογή του ελέγχου.
2. λήψη κατάλληλων μέτρων για τη διασφάλιση της εύκολης ταυτοποίησης των μελλοντικών κυλίνδρων, ακόμη και σε περίπτωση απόσπασης των δύο πτερυγίων.
3. παρουσίαση επικοινωνιακής στρατηγικής για την αύξηση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τους κινδύνους που διατρέχουν τα μη στοχευόμενα είδη από τις παλινδρομήσεις των βόλων που περιέχουν δισκία μονενσίνης.

Συνιστάται η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας μέχρι την εκπλήρωση όλων των όρων. Η(Οι) σχετική(-ές) αίτηση(-εις) τροποποίησης πρέπει να υποβάλλεται(-ονται) για τις ως άνω αναφερόμενες παθήσεις – κατά περίπτωση.