

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély felfüggesztésének indoklása

A Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára (a továbbiakban: Kexxtone) a monenzin nevű hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítmény. 2013-ban központosított eljárás keretében engedélyezték az ellés előtt álló tejelő teheneknél/üszőknél fellépő ketózis előfordulásának csökkentésére olyan állatok esetében, amelyeknél várhatóan fellépne a ketózis.

A Kexxtone szabályozott hatóanyag-leadású, a monenzin-nátriumot hatóanyagként tartalmazó, polipropilén adagolóeszközben elhelyezett tablettá formájában kapható. Tizenkét tablettá található az eszköz műanyag tartályában, amelyet műanyag szárnyakkal láttak el. Ezt a szarvasmarháknak szánt kiszerezési formát gyakran bólusznak nevezik, és ezt a terminológiát alkalmazzuk ebben a dokumentumban is. A műanyag tartály egy nyílással rendelkezik, amelyen keresztül a tabletták érintkeznek a bendőben lévő nedvességgel. A bendőbe kerülve a tablettá a nyíláson át felszívja a nedvességet, és egy lágy gélt képez, amely a nyíláson keresztül egy rugó segítségével távozik. Ez a rugó biztosítja, hogy a tablettáknak a nyílásba bekerülésével a teljes „leadási időtartam” alatt megvalósuljon a folyamatos hatóanyag-leadás. Az eszközt úgy alakították ki, hogy legalább a körülbelül 95 napos leadási időtartam során bent maradjon a bendőben, azonban ha a szárnyak leválnak a tartályról, az állat az eszközt regurgitálja.

Miután a Kexxtone minőségében tapasztalt hiányosságok a monenzin tablettákat továbbra is tartalmazó eszköz regurgitációjához vezettek, valamint az ezen állatgyógyászati készítmény esetében a nem célállatfajoknál (kutyák) jelentett, kapcsolódó nemkívánatos események számának növekedését követően minőségi hiba miatti eljárást kezdeményeztek. Ezen eljárás keretében a következő aggályok merültek fel:

- a) A tablettáknak az eszközből a kezelt állatok szervezetébe történő tervezett bejuttatásának elmaradása kétségeket vet fel azzal kapcsolatban, hogy a kezelt állatok megkapják-e a megfelelő dózist; az optimálisnál alacsonyabb dózis viszont kérdéseket vethet fel az állatgyógyászati készítmény hatásosságával kapcsolatban. A farmakovigilancia keretében hatásosság hiányáról szóló jelentéseket nyújtottak be.
- b) A monenzin tablettákat még tartalmazó eszközök regurgitációja más állatfajoknak az állatgyógyászati készítménnyel szembeni expozícióját eredményezheti. 2023-ban 31 kutya olyan elhullását jelentették, amely összefüggésbe volt hozható a kutyák regurgitált Kexxtone-eszközöknek való expozíciójával.

A Kexxtone forgalombahozatali engedélyének jogosultja azt állította, hogy a minőségi problémák a „fókuszidőszakban” (2021. július–november) gyártott bizonyos tételekre korlátozódtak, és jelezte, hogy 57 tételt visszatartott ebből az időszakból. Nem világos azonban, hogy hány, az adott időszakban gyártott tételt bocsátottak forgalomba, valamint annak oka sem tisztázott, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja miért döntött úgy, hogy csak az adott időszakban gyártott tételeket tartja vissza, annak ellenére, hogy az összes tétel technikailag megfelelt a forgalombahozatali engedélyben meghatározott előírásoknak.

Ezen túlmenően a forgalombahozatali engedély jogosultja néhány módosítást eszközölt a késztermék gyártási paramétereiben a folyamat validálása során jóváhagyott tartományokon belül. Ezeket a módosításokat 2022 márciusában és 2023 novemberében vezették be a feltárt minőségi hibák (a monenzin tabletták eszközből való tervezett kibocsátásának meghíúsulásai) kezelése érdekében.

Következésképpen a forgalombahozatali engedély jogosultja ezekre a változtatásokra vonatkozóan nem nyújtott be a gyártási és ellenőrzési módszerek vagy az aktuális előírások módosítására irányuló kérelme(ke)t.

A fókuszidőszakban gyártottaktól eltérő tételek is érintettek voltak a minőségi hibákkal kapcsolatos, bejelentett nemkívánatos eseményekben. Emellett 2023 folyamán nőtt a bejelentett („regurgitációhoz”, az „implantátum elmozdulásához”, a „hatásosság hiányához” vagy a „termékhibához” kapcsolódó) nemkívánatos események száma, és ez a tendencia 2024 első hónapjaiban is folytatódott.

A fentiek alapján az Európai Bizottság (EB) úgy ítélte meg, hogy nem tűnik valószínűnek az a megállapítás, hogy a gyártási folyamat 2022 márciusában és 2023 novemberében bevezetett módosításaival kielégítően meg lehetett oldani a feltárt minőségi problémákat.

Ezért az Európai Bizottság 2024. március 14-én kérelmet nyújtott be az állatgyógyászati készítmények bizottságához (CVMP), hogy kezdeményezzen az (EU) 2019/6 rendelet 130. cikkének (4) bekezdése szerinti eljárást a központosított eljárás keretében engedélyezett Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára elnevezésű állatgyógyászati készítményre vonatkozóan.

A CVMP-t felkérték, hogy adjon tudományos szakvéleményt arról, hogy:

- a Kexxtone előny-kockázat profilja a forgalombahozatali engedély jelenlegi feltételei mellett továbbra is pozitív-e, beleértve a dokumentációban szereplő gyártási és ellenőrzési szempontokat;
- a Kexxtone forgalomba hozott tételei kockázatot jelentenek-e az állatok egészségére vagy a környezetre, és így arról, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultját fel kell-e szólítani az érintett tételek visszahívására;
- a forgalombahozatali engedély jogosultjának kell-e konkrét intézkedéseket/tevékenységeket végrehajtania a Kexxtone pozitív előny-kockázat profiljának biztosítása érdekében. Amennyiben igen, meg kell határozni a szükséges intézkedéseket/tevékenységeket.

A forgalombahozatali engedély jogosultja 2024. március 29-én arról értesítette az Ügynökséget, hogy annak az eljárásnak a nyomán, amelynek a keretében ezt az ügyet eredetileg a minőségi hiányosságok tekintetében értékelték, valamint a 130. cikk (4) bekezdése szerinti eljárás eredményének a megszületéséig proaktívan szünetelteti a Kexxtone forgalmazását az EU-ban.

A 130. cikk (4) bekezdése szerinti eljárás keretében felkérték a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy a 2024. április 16-án tartandó meghallgatáson adjon magyarázatot a CVMP-nek. A CVMP megfontolta a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és a meghallgatáson megadott valamennyi rendelkezésre álló adatot. A legfontosabb információk összefoglalása az alábbiakban található.

2. Tudományos értékelés

A Kexxtone minőségi hibái az eszköz regurgitációjához vezettek, miközben az még mindig tartalmazott monenzin tablettákat. Ezek az események pedig aggályokat vetnek fel a szarvasmarha célállatfaj esetében a hatásossággal, valamint más állatfajok esetében az állatgyógyászati készítménynek való expozícióval kapcsolatban (a nem célállatfaj kutyáknál nemkívánatos eseményekről számoltak be).

1. Minőségi szempontok

A forgalombahozatali engedély jogosultja vizsgálatot kezdeményezett a 2021 júliusa és novembere között gyártott tételek minőségére vonatkozóan, és megerősítette, hogy a lehetséges kiváltó okot a gyártásban bekövetkezett változtatások jelentették.

A forgalombahozatali engedély jogosultja a feltárt minőségi hibák kezelése érdekében néhány módosítást hajtott végre a gyártási paraméterekben. Ez konkrétan azt jelentette, hogy 2022 márciusában változtatást eszközöltek a késztermék rutinszerű gyártásában, 2023 novemberében pedig bevezettek egy további változtatást. A változtatásokat az alábbiakban ismertetjük.

A folyamatot érintő változások bevezetése ellenére ugyanakkor a 2022 márciusa után gyártott tételek is érintettek voltak bejelentett nemkívánatos eseményekben. Ezért az eddig bevezetett változások nem voltak eredményesek, és a forgalombahozatali engedély jogosultja számos további korrekciós és megelőző intézkedést (CAPA) javasolt ezen eljárás keretében, amelyek a forgalombahozatali engedély módosítását fogják igényelni, de ezeket még nem hajtották végre. Ezek a következők:

- A granulálási folyamat konkrét változásainak regisztrálása.
- További konkrét folyamatközi ellenőrzések végrehajtása a tablettázás előtt a hatóanyag és a granulátumok tekintetében.
- Visszatérés a hatóanyag korábbi gyártási folyamatához a hatóanyag gyártási folyamatában végrehajtott két változtatás visszavonásával. A forgalombahozatali engedély jogosultja ezen változtatások egyikét azonosította a tabletták nem kielégítő *in vivo* leadásának kiváltó okaként.
- Az öntőformaszám feltüntetése a tartály tetején a nyomonkövethetőség javítása és a hiányzó szárnyak miatt regurgitált tartály gyártási tétele azonosításának lehetővé tétele érdekében.
- Az öntőforma és a szárnyak kialakításának tökéletesítése a regurgitáció gyakoriságának csökkentése érdekében.
- Diszkriminációs módszer kidolgozása a késztermékre vonatkozóan az elfogadható és elfogadhatatlan minőségű tételek megkülönböztetése érdekében.

Megfontolások

Ezen eljárás összefüggésében a forgalombahozatali engedély jogosultja jelezte, hogy a 2021 májusában a hatóanyaggyártási folyamatban bevezetett módosítások egyikét tekinti a tabletták nem teljes körű leadása miatti termékhiba („azonosított minőségi probléma”) kiváltó okának. A forgalombahozatali engedély jogosultja szerint ez a változtatás eltolódásokhoz vezetett a Kexxstone mikronizációs és granulálási folyamataiban.

2022 márciusában módosították a granuláló berendezés beállításait. 2023 novemberében egy további változtatást hajtottak végre a granulálási folyamatban. Ezeket a változtatásokat nem nyújtották be a forgalombahozatali engedély módosításaiként, mivel a forgalombahozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy azok a folyamat jóváhagyott validálásával összhangban az állatgyógyászati készítmény tekintetében jóváhagyott tartományokon belül vannak.

A forgalombahozatali engedély jogosultja szerint a granulálási folyamatban 2023 novemberében bevezetett változtatás előtt és után elvégzett folyamatellenőrzés változásokat mutatott ki a granulátumokban, ami a forgalombahozatali engedély jogosultjának véleménye szerint javítja azok minőségét és biztosítja a készítmény megfelelő leadását *in vivo* környezetben. A forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt korrekciós és megelőző intézkedések egyike egy további folyamatközi ellenőrzés bevezetése a granulátumokra vonatkozó előírásokra vonatkozóan.

A Kexxtone hatóanyagleadási leírásában szereplő gél-extrúziós tesztről mostanra bebizonyították, hogy nem képes megkülönböztetni a tabletták in vivo környezetben elfogadható vagy elfogadhatatlan leadásával jellemezhető tételeket. A meghallgatás során a forgalombahozatali engedély jogosultja vállalta, hogy a késztermékre vonatkozóan diszkriminációs módszert dolgoz ki az elfogadható és elfogadhatatlan minőségű tételek megkülönböztetése érdekében. Ez a teszt jelenleg fejlesztés alatt áll, és a forgalombahozatali engedély jogosultja nem tudta megadni a véglegesítés pontos időkeretét. Amíg nem fejlesztik ki és validálják ezt a módszert, a forgalombahozatali engedély jogosultja egy másik teszt használatát javasolta az elfogadható tablettaleadás előrejelzésére, amelyet a termékfejlesztés és a gyártásban végrehajtott változtatások során alkalmaztak. A módszert azonban nem engedélyezték a forgalombahozatali engedély részeként, azt nem validálták, és elfogadási kritériumokat sem állapítottak meg. A módszert csak összehasonlító célokra használják.

A hatóanyagra és a granulátumokra vonatkozó további folyamatközi ellenőrzési határértékek tekintetében a forgalombahozatali engedély jogosultja módosítási kérelem benyújtását vállalta.

A javasolt korrekciós és megelőző intézkedés, amelynek célja, hogy regurgitáció esetén javítsa az állatgyógyászati készítmény nyomkövethetőségét, függőben van mindaddig, amíg be nem vezetnek az eszköz tartályán elhelyezendő jelölések rendszerét annak érdekében, hogy az információk mindkét szárny leválása esetén is elérhetőek maradjanak. A forgalombahozatali engedély jogosultja módosítási kérelem benyújtását javasolta.

A javasolt korrekciós és megelőző intézkedést, amelynek célja a szárny kialakításának tökéletesítése a tartósság növelése érdekében, a regurgitáció előfordulási gyakoriságának csökkentésére irányuló enyhítő intézkedésként javasolták. A forgalombahozatali engedély jogosultja módosítási kérelem benyújtását javasolta.

A meghallgatás során a forgalombahozatali engedély jogosultja azt is jelezte, hogy haladéktalanul vissza kíván térni a korábbi hatóanyaggyártási folyamathoz, és újra kívánja validálni a késztermék gyártási folyamatát. Ennek a korrekciós és megelőző intézkedésnek az időkerete nem világos.

Összefoglalás és következtetések

Ezen eljárás összefüggésében a forgalombahozatali engedély jogosultja jelezte, hogy a 2021 májusában a hatóanyaggyártási folyamatban bevezetett módosítások egyikét tekinti a tabletták nem teljes körű leadása miatti termékhiba kiváltó okának. Az ezt követően a gyártási folyamatban eszközölt számos változtatás és a feltárt minőségi problémákhoz esetlegesen hozzájáruló több tényező fényében azonban a CVMP úgy vélte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultjának további bizonyítékokat kell benyújtania a tabletták nem teljes körű leadása mögöttes okának megerősítésére.

A forgalombahozatali engedély jogosultja számos korrekciós és megelőző intézkedést javasolt a feltárt minőségi problémák kezelésére, de ezek közül eddig csak néhányat hajtottak végre. A bizottság úgy vélte, hogy a benyújtott bizonyítékok nem elegendőek annak bizonyítására, hogy ezekkel a korrekciós és megelőző intézkedésekkel kezelhetők a feltárt minőségi problémák, és megjegyezte, hogy az ezen korrekciós és megelőző intézkedések némelyikének bevezetése után gyártott tételek farmakovigilanciái jelentések tárgyát képezték. Ezenfelül a javasolt korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtása egy módosítási eljárás keretében további értékelést igényelne. Mivel a fennmaradó korrekciós és megelőző intézkedéseket még végre kell hajtani, a CVMP úgy vélte, hogy nem lehet következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy biztosítható-e velük a megfelelő minőségű gyártási tételek előállítás.

A nemkívánatos eseményekről szóló jelentések tárgyát képező tételek mindegyike megfelelt az összes folyamatközi ellenőrzésen és a készterméken elvégzett felszabadítási teszten. Ez azt mutatja, hogy a jelenleg alkalmazott ellenőrzések nem alkalmasak fontos termékminőségi jellemzők egységességének a biztosítására, amelyek azt lennének hivatottak szavatolni, hogy az állatgyógyászati készítmény megfelelő és egységes teljesítményt nyújtson a klinikai alkalmazás során.

A jelenlegi folyamatközi ellenőrzések és a termékleírások nem kellően diszkriminatívak, és jelenleg nem áll rendelkezésre olyan teszt, amely igazolná a korrekciós és megelőző intézkedések eredményességét vagy meg tudná különböztetni egymástól a tabletták *in vivo* környezetben elfogadható vagy elfogadhatatlan leadásával jellemezhető tételeket. A forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslata, hogy meghatározott vizsgálati körülmények és elfogadási kritériumok nélkül ideiglenesen egy nem validált tesztet használjon mindaddig, amíg a késztermékre vonatkozóan ki nem fejlesztenek és nem validálnak egy diszkriminációs módszert, nem tekinthető megfelelőnek annak megerősítéséhez, hogy a tételek elfogadható minőségűek lesznek.

Emellett a regurgitáció előfordulásának csökkentésére és a nyomonkövethetőség javítására irányuló egyéb kockázatcsökkentő intézkedések is hiányoznak.

2. Biztonságossági szempontok

A Kexxtone (monenzin) hatóanyaga mérgező kutyák számára. Kutyáknál a monenzin leggyakoribb hatásai az anorexia, a hányás, az izomgyengeség, az ataxia, a progresszív parézis/paralízis, az elfekvés, az aritmiák, a rohamok és a halál. Kutyáknál a toxicitás pontos mechanizmusa nem ismert.

A monenzin tablettákat tartalmazó bóluszok e minőségi hiba miatt történő regurgitációja nem célállatfajok (különösen kutyák) esetében növeli az intoxikáció kockázatát. Úgy tűnik, hogy ezt a megnövekedett kockázatot megerősítik a 2023–2024-ben kutyáknál bekövetkezett nemkívánatos eseményekkel (köztük elhullásokkal) kapcsolatos fokozott bejelentések (az adattárház adatai alapján), amelyek a kutyák regurgitált Kexxtone-eszközöknek való expozíciójához kapcsolódtak.

Megfontolások

2022 augusztusában a forgalombahozatali engedély jogosultja szignált küldött a farmakovigilancia-adatbázisba, amelyben a 2020. augusztus 1. és 2022. június 15. közötti időszakban kutyáknál előfordult 21 esetet (köztük 8 elhullást) jelentett. Ebben az időszakban a kutyáknál jelentkező klinikai tünetek a májenzimek megemelkedett szintje, a parézis és a kollapszus voltak. A forgalombahozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy folytatni kell a kutyák expozíciójának nyomon követését.

A farmakovigilancia-adatbázisba a legutóbbi szignál 2024. január 31-én érkezett, de kutyák expozícióját nem említették. 2023 januárja és 2024 márciusa között azonban 54 új, kutyáknál előfordult intoxikációval kapcsolatos eset érkezett (ezek közül 47 eset 2023-ban történt) az adattárházi elemzés szerint. Ezekben a 2023-ban és 2024 első hónapjaiban jelentett esetekben a kutyák szervezetébe ismeretlen mennyiségű monenzin került, és 40 elhullásra került sor.

A CVMP tudomásul vette a meglévő kockázatcsökkentő intézkedéseket: figyelmeztetések az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalójában és a használati utasításban; oktatóprogramok és anyagok az uniós országok állatorvosainak és mezőgazdasági termelőinek; a monenzin hatóanyag dombornyomott ismertetése az eszközön; az eszköz kialakításának és tulajdonságainak folyamatos tökéletesítése és felügyelete az eszköz meghibásodásával kapcsolatos regurgitáció minimálisra csökkentése érdekében; a késztermékre vonatkozó diszkriminációs módszer aktív kidolgozása a tabletták *in vivo* környezetben történő megfelelő leadásának biztosítása, és ezáltal a nem célállatfajok lehetséges expozíciójának minimalizálása érdekében. Az említett intézkedések ellenére azonban 2023-ban nőtt a kutyáknál előforduló nemkívánatos események bejelentett eseteinek száma, ami 2024-ben is folytatódik.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azon a véleményen volt, hogy a farmakovigilanciai adatok arra utalnak, hogy a regurgitáció eseteinek gyakoribb bejelentése korrelál a tabletták nem teljes körű leadásával kapcsolatos minőségi hiba bejelentett eseteinek növekvő számával, de nem tükrözi a

regurgitáció arányának tényleges növekedését, és ezért a kutyákat érintő kockázat nem nőtt a tabletták nem teljes körű leadása következtében.

A már létező kockázatcsökkentő intézkedések kiegészítése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy bővíteni kell a termék csomagolásán elhelyezett figyelmeztetéseket a nem célállatfajok expozíciójára vonatkozóan, további, dombornyomott figyelmeztetést kell elhelyezni minden egyes tartályon a kutyákra vonatkozóan, valamint fel kell tárnai annak a lehetőségét, hogy a nem célállatfajok általi elfogyasztás megakadályozása érdekében egy keserítő anyagot is hozzáadjanak a kapszulához. A forgalombahozatali engedély jogosultja egy további, az egész EU-ra kiterjedő figyelemfelkeltő kampányt is javasolt a tartályok ártalmatlanításával, valamint a nem célállatfajok expozíciójának elkerülésével és általában véve a gazdaságokra jelentett veszélyekkel kapcsolatban.

Összefoglalás és következtetések

A CVMP úgy vélte, hogy az eszközöknek a tabletták nem teljes körű leadásával járó regurgitációja és a nem célállatfajoknál (kutyáknál) előforduló nemkívánatos események fokozott jelentése a minőségi hiba regisztrálása óta a célállatfajtól eltérő állatoknál az intoxikáció fokozott kockázatára utal.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának azon állítása, hogy nem áll fenn fokozott kockázat a nem célállatfajokra nézve, nincs összhangban a rendelkezésre álló farmakovigilanciái adatokkal. A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott információk szerint valóban úgy tűnik, hogy a tabletták nem teljes körű leadásával járó (azaz amikor a bólusz 95 nap után is tartalmaz monenzin tablettákat) regurgitációról és az implantátum elmozdulásáról szóló jelentések száma emelkedett 2023 folyamán. Ezen túlmenően, még ha el is lehetne fogadni, hogy a bóluszok regurgitációjának általános gyakorisága nem növekedett (hanem inkább az erről szóló bejelentések száma emelkedett, a monenzin tabletták jelenléte miatt), úgy ítélték meg, hogy a nem célállatfajokra gyakorolt kockázat e minőségi hiba következtében nőtt a monenzin tablettákat tartalmazó, regurgitált bóluszok bejelentett magasabb száma miatt.

A bizottság megjegyezte, hogy bár a forgalombahozatali engedély jogosultja azt állította, hogy végrehajtott néhány kiigazítást a gyártási paramétereken a feltárt minőségi hibák kezelése érdekében, és ezeket a kiigazításokat 2022 márciusa óta végrehajtotta, továbbra is fennáll a tény, hogy a kutyák intoxikációjának (beleértve az elhullás eseteit is) bejelentett esetei 2023-ban nőttek, és ez a tendencia 2024-ben is folytatódik, valamint hogy ezek az esetek a 2022 márciusa óta gyártott tételekhez is kapcsolódnak, ami arra utal, hogy az eddig végrehajtott kockázatcsökkentő intézkedések ellenére továbbra is fokozott kockázat áll fenn a nem célállatfajok tekintetében.

A CVMP azt is megállapította, hogy a nem célállatfajok Kexxtone-expozíciójának minimálisra csökkentése érdekében már bevezetett intézkedésekkel nem lehetett megfelelően kezelni a nemkívánatos események kockázatát a nem célállatfaj kutyák esetében. A forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslatát illetően, hogy ki kell egészíteni a készítmény csomagolásán elhelyezett címkén jelenleg feltüntetett kockázatcsökkentési figyelmeztetéseket a nem célállatfajok expozíciójával, és hogy minden tartályon el kell helyezni egy további dombornyomott figyelmeztetést, a CVMP úgy vélte, hogy azokkal nem lehetne megfelelően kezelni a monenzin tablettákat tartalmazó, regurgitált bóluszok jelentette fokozott kockázatot. Érdemes foglalkozni a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslatával, hogy egy keserítő anyagot is hozzá kellene adni a készítményhez; mivel azonban ennek lehetőségét csak most vizsgálják, jelenleg nem lehet megfelelő intézkedésnek tekinteni a nem célállatfajokat érintő azonosított kockázatok kezelésére.

3. Hatásossági szempontok

A fent tárgyalt, feltárt minőségi problémák a monenzin tablettákat még mindig tartalmazó eszköz regurgitációjához vezetnek, ami azt eredményezi, hogy a kezelt állatok nem kapják meg a monenzin

teljes mennyiségét a tervezett időtartam során, azaz az optimálisnál alacsonyabb dózisban kapják azt. Következésképpen ez kérdéseket vet fel az állatgyógyászati készítmény hatásosságát illetően. A farmakovigilancia keretében hatásosság hiányáról szóló jelentéseket nyújtottak be.

Megfontolások

A forgalombahozatali engedély jogosultja 2024. január 31-én szignált küldött a farmakovigilancia-adatbázisba, amelyben a „hatásosság hiánya” és a „regurgitáció” jeleit értékelte a monenzin tablettáknak az eszközből történő nem teljes körű leadásához társuló esetekben. Az „implantátum elmozdulásáról” szóló jelentéseket is figyelembe vették.

A szignáljelentés tartalmazta az EudraVigilance Veterinary rendszerben 2023 során jelentett eseteket, valamint az állatgyógyászati készítmény első forgalomba hozatala óta jelentett esetek összesített számát. 2023. január 1. és december 31. között 81 esetben jelentették „a hatásosság hiányát”, 493 esetben „az implantátum elmozdulását” (ebből 326 esethez társult a tabletták nem teljes körű leadása és 338 esetben számoltak be „regurgitációról” (ebből 236 esethez társult a tabletták nem teljes körű leadása). Ezek a jelentések 2023-ban az eddig az adott szignálokra vonatkozóan benyújtott összes jelentés 65%-át, 78%-át, illetve 82%-át tették ki, ami arra utal, hogy 2023-ban jelentősen nőtt az ilyen jelentések gyakorisága az előző évekhez képest.

A 8. időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) 2021. évi értékelése során a forgalombahozatali engedély jogosultja az eszköz anyagának egy nagyobb törőszilárdságú anyaggal való helyettesítéséről számolt be. Az anyag megváltoztatása arra vezethető vissza, hogy a beszállító megszüntette a polipropilén gyártását. A forgalombahozatali engedély jogosultja azonban azt állította, hogy a szárnyak letörésének ritkább előfordulása, és így a regurgitáció gyakoriságának csökkenése lenne várható, és a forgalombahozatali engedély jogosultja vállalta, hogy a regurgitációról szóló jelentések folyamatos nyomon követésével értékeli ennek a változtatásnak a hatásait. Tekintettel arra, hogy a bóluszok (a tabletták nem teljes körű leadásával járó) regurgitációja a jelentések szerint ehhez a minőségi hibához kapcsolódik, nem volt egyértelmű, hogy az eszköz anyagában végrehajtott változtatás milyen hatást gyakorolt (ha volt ilyen), illetve hogy a letört szárnyak milyen mértékben járulnak hozzá a bóluszok regurgitációjához. Ezért a forgalombahozatali engedély jogosultját felkérték, hogy a CVMP 2024. áprilisi ülésén tartott meghallgatás keretében adjon naprakész tájékoztatást erről a kérdésről. A forgalombahozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy a nagyobb törőszilárdságú anyagra való áttérés nem korrelált a termékhibákkal és/vagy a regurgitációs eseményekkel kapcsolatos tendenciákkal, amelyeket a 2020. évi bevezetés óta nyomon követtek.

Ennek az állatgyógyászati készítménynek – azaz a folyamatos hatóanyag-leadású eszköznek – a jellege miatt a hatóanyag körülbelül 95 nap alatt tervezett felszabadulásának elmaradása aggályokat vet fel azzal kapcsolatban, hogy a kezelt állatok megkapják-e a monenzin szükséges dózisát. A tabletták teljes körű leadása előtt regurgitált eszközök és a „hatásosság hiányának” 2021 óta tapasztalt fokozott jelentése közötti kapcsolat a nem teljes és az optimálistól elmaradó dózis adagolásának fokozott kockázatára utal, ily módon kétségeket támaszt az állatgyógyászati készítmény tervezett alkalmazás tekintetében mutatott hatásosságát illetően. Az állatgyógyászati készítmény beadását követően a felhasználók elvárják, hogy a termék in situ maradjon, és körülbelül 95 napon át folyamatosan szabadítsa fel a monenzint a kezelt állat szervezetébe, ezáltal csökkentve az ellés előtt álló tejelő teheneknél/üszőknél fellépő ketózis előfordulását olyan állatok esetében, amelyeknél várhatóan fellépne a ketózis. A monenzinnek a monenzin tablettákat tartalmazó bóluszok regurgitációja miatti nem teljes körű felszabadulása eredendő kockázatot jelent a kezelt állatokra nézve az optimálistól elmaradó/nem teljes dózis miatt.

A forgalombahozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy bár számos jelentést nyújtottak be a hatásosság feltételezett hiányával kapcsolatban, ezek közül kevés tartalmazott megfelelő információkat annak megerősítéséhez, hogy klinikai ketózis alakult ki a kezelt állatokban, továbbá számos jelentés a

hatásosság hiányát feltételezte a regurgitált bóluszokban visszamaradt monenzin tabletták miatt. Elismerve, hogy a farmakovigilanciái jelentések esetleg nem mindig tartalmaznak elegendő információt annak tisztázásához, hogy a hatásosság jelentett hiányát a gyakorlatban is megerősítették-e, ez nem változtat azon, hogy amennyiben a bóluszt a benne maradt monenzin tablettákkal együtt regurgitálja, a tervezett dózis nem jut be a kezelt állat szervezetébe, és ezért a kezelt állatnak beadott monenzin mennyisége kisebb, mint az az adag, amelynek alapján a hatásosságot a forgalombahozatali engedély megadásakor igazolták. Ilyen körülmények között nem feltételezhető az állatgyógyászati készítmény hatásossága.

A minőségi hiba kivizsgálása során feltett kérdésekre válaszul a forgalombahozatali engedély jogosultja az alábbi információkat nyújtotta be:

2023	Január–március		Április–június		Július–szeptember		Október–december		Január–december	
JEL	Esetek száma	Nem teljes körű hatóanyag-leadás	Esetek száma	Nem teljes körű hatóanyag-leadás	Esetek száma	Nem teljes körű hatóanyag-leadás	Esetek száma	Nem teljes körű hatóanyag-leadás	Esetek száma	Nem teljes körű hatóanyag-leadás
Regurgitáció	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Implantátum elmozdulása	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitáció vagy az implantátum elmozdulása	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Termékhiba*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Az IRIS-ben benyújtottak szerint		63		77		87		112		339

*Nincs kódolt eset Termékhiba más jel nélkül Implantátum elmozdulása vagy Regurgitáció

Ez a táblázat a „regurgitáció”, az „implantátum elmozdulása” és a „termékhiba” 2023-ban előfordult, a tabletták nem teljes körű leadásához kapcsolódó eseteit mutatja be, negyedéves bontásban. Látható, hogy 2023-ban a fent említett jelekkel kapcsolatban jelentett esetek nagy száma szintén a készítmény felszabadulásával kapcsolatos problémákra utal.

Összefoglalás és következtetés

Tekintettel a Kexxtone hatásosságának hiányát alátámasztó farmakovigilanciái jelentések számának növekedésére a minőségi hiba bejelentése óta, valamint a bóluszoknak a tabletták nem teljes körű leadásával járó regurgitációja eseteinek jelentős mértékű növekedésére 2023-ban (mely tendencia 2024-ben is folytatódik), a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy komoly aggályok merülnek fel a szóban forgó állatgyógyászati készítmény hatásosságával kapcsolatban.

A CVMP úgy vélte, hogy az a tény, hogy a monenzin esetleg nem mindegyik tervezett dózisa szabadul fel a várható adagolási időtartam (körülbelül 95 nap) alatt, megkérdőjelezi az állatgyógyászati készítmény hatásosságát. A bizottság továbbá arra a következtetésre jutott, hogy mivel a forgalombahozatali engedély jogosultja nem tudja garantálni, hogy a feltárt minőségi problémák nincsenek jelen a jelenleg forgalomban lévő gyártási tételekben, a Kexxtone jelenleg forgalmazott gyártási tételeinek hatásossága bizonytalan.

Az előny-kockázat profil értékelése

Az eljárás keretében felkérték a forgalombahozatali engedély jogosultját annak tisztázására, hogy a Kexxtone előny-kockázat profilja továbbra is pozitív-e, illetve hogy a jelenleg forgalmazott és forgalomba hozott gyártási tételek úgy tekinthetők-e, hogy kockázatot jelentenek az állatok egészségére vagy a környezetre.

A 2024. áprilisi meghallgatás során a forgalombahozatali engedély jogosultja rámutatott, hogy a Kexxtone az egyetlen olyan forgalomban lévő állatgyógyászati készítmény, amely kifejezetten a ketózis előfordulási gyakoriságának csökkentésére javallott. Ugyanakkor a bizottság úgy vélte, hogy egyéb intézkedések is léteznek a ketózis megelőzésére, például a megfelelő takarmánybevitel és olyan étrend alkalmazása, amely biztosítja a szükséges tápanyagokat a szárazon állás késői időszaka alatt vagy közvetlenül az ellés után. Léteznek a piacon alternatívák is mind a ketózis megelőzésére, mind pedig annak kezelésére szarvasmarhánál.

Ezenfelül fontos megjegyezni, hogy az EMA gyógyszerhiánnyal foglalkozó egyedüli kapcsolattartó pontok (SPOC) munkacsoportja megvizsgálta, hogy kritikus jelentőségű-e a Kexxtone esetleges hiánya az Európai Unióban. Bár az EU/EGT nem mindegyik állatgyógyászati készítményekkel foglalkozó nemzeti illetékes hatósága vesz részt a SPOC munkacsoportban (21 nemzeti illetékes hatóság), 15 nemzeti illetékes hatóság válaszolt a felmérésre, és egyikük sem tartaná kritikusnak ennek az állatgyógyászati készítménynek a hiányát. Jelezték továbbá, hogy rendelkezésre állnak alternatívák a szarvasmarhák ketózisának kezelésére. A kapott visszajelzések alapján úgy vélték, hogy nem állna elő kritikus helyzet az EU/EGT tagállamaiban, amennyiben a Kexxtone esetében hiány lépne fel.

A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, a fenti szakaszokban ismertetett valamennyi pontosítás megfontolását követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a feltárt minőségi problémák bizonytalanra teszik a Kexxtone hatásosságát, mivel akadályozzák, hogy a kezelt szarvasmarhák megkapják a monenzin azon dózisát, amelynek alapján a forgalombahozatali engedély kiadásakor a hatásosságot megállapították. Ezenkívül ezek a minőségi problémák nem célállatfajok esetében a monenzin hatóanyagának való expozícióhoz vezettek, ami pedig kutyáknál toxikus és halálos kimenetelű következményekhez vezetett. A CVMP összességében arra a következtetésre jutott, hogy a „Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára” előny-kockázat profilja már nem pozitív, és mindaddig így is marad, amíg a feltárt minőségi problémák miatti kiemelt aggályokat kielégítő módon nem orvosolják.

Fontos megjegyezni, hogy a CVMP a jelen eljárás keretében megfelelően megfontolta a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy kizárólag a 2021 júliusa és 2022 márciusa között gyártott tételeket hívják vissza, de arra a következtetésre jutott, hogy ez a következő okok miatt nem lenne elégséges:

- A forgalombahozatali engedély jogosultja jelezte, hogy a hatóanyaggyártási folyamat 2021 májusában történt megváltoztatása a tabletták nem teljes körű leadásának a kiváltó oka. Ha a forgalombahozatali engedély jogosultjának a kiváltó okra vonatkozó állítása helyes, nem lehetne megbízni a forgalomba hozott tételek minőségében mindaddig, amíg ezt a változtatást vissza nem vonják.

- A késztermék gyártásában 2022 márciusában és 2023 novemberében bevezetett változtatások nem voltak elegendőek a nem teljes körű hatóanyag-leadás problémájának kezelésére. Ezt megerősíti az a tény is, hogy 2022 márciusa és augusztusa között előállított, legalább 24 gyártási tétel volt érintett hasonló, bejelentett nemkívánatos eseményekben.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- A CVMP megvizsgálta a Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára (monenzin) állatgyógyászati készítményre vonatkozóan az (EU) 2019/6 rendelet 130. cikkének (4) bekezdése alapján indított eljárást.
- A CVMP megállapította, hogy a Kexxtone esetében feltárt minőségi problémák a monenzin tablettákat még mindig tartalmazó eszköz regurgitációjához vezetnek.
- A CVMP áttekintette a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott és a meghallgatáson rendelkezésre bocsátott, a Kexxtone minőségi hiányosságaira, a szarvasmarháknál a hatásosság lehetséges hiányára, a nem célállatfajoknál jelentkező nemkívánatos eseményekre, valamint az állatgyógyászati készítmény általános előny-kockázat profiljára vonatkozó adatokat.
- A CVMP megjegyezte, hogy jelenleg nincs olyan validált módszer, amely különbséget tudna tenni a tabletta in vivo körülmények között történő leadása tekintetében elfogadható és elfogadhatatlan minőségű tételek között.
- A CVMP megjegyezte, hogy bár néhány korrekciós és megelőző intézkedést (CAPA-t) végrehajtottak a gyártási folyamatban, nem igazolták megfelelően ezeknek az intézkedéseknek az eredményességét a tabletták nem teljes körű leadásának kezelésében, és a hatásosság az intézkedések bevezetése után gyártott tételekre vonatkozóan benyújtott további farmakovigilanciai jelentésekre tekintettel nem nyert megfelelő bizonyítást.
- A CVMP azt is megjegyezte, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja még nem kezdeményezte az azonosított korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtására irányuló módosítási eljárásokat.
- A CVMP úgy vélte, hogy a nem célállatfaj kutyák esetében a még fel nem oldódott tablettákat tartalmazó regurgitált eszközöknek való fokozott expozíció kockázatára vonatkozó bizonyítékok komoly biztonságossági aggályokat vetettek fel. Kutyáknál továbbra is jelentenek súlyos nemkívánatos eseményeket, beleértve az elhullást is. 2023-ban harmincegy, 2024 első 3 hónapjában pedig kilenc elhullást jelentettek kutyáknál.
- A CVMP megfontolta a forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt összes kockázatcsökkentő intézkedést, és arra a következtetésre jutott, hogy a már végrehajtott intézkedésekkel nem lehetett kielégítően kezelni a nemkívánatos események kockázatát a nem célállatfaj kutyáknál, és a javasolt kiegészítő intézkedéseket nem lehet azonnal végrehajtani ezen kockázat csökkentésére.
- A CVMP megállapította, hogy egyre több olyan farmakovigilanciai jelentés érkezik, amely alátámasztja a Kexxtone hatásosságának hiányát és a monenzin tablettákat még tartalmazó, regurgitált bóluszok számának növekedését. A tablettáknak az eszközből a kezelt szarvasmarhák szervezetébe történő, tervezett felszabadításával kapcsolatban jelentkező problémák negatívan befolyásolják azt, hogy a kezelt állatok megkapják-e a forgalombahozatali engedély szerinti, az

állatgyógyászati készítmény javallatának és a kezelési időtartamnak megfelelő dózisú monenzint, és ez veszélyezteti az állatgyógyászati készítmény hatásosságát.

A fentiek tekintetében a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy amíg a feltárt minőségi problémák miatti kiemelt aggályokat nem orvosolják kielégítően, a Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára előny-kockázat profilja már nem pozitív.

Ezért a CVMP a Kexxtone forgalombahozatali engedélyének (EU/2/12/145/001-003) felfüggesztését javasolta.

Emellett a további expozíció megelőzésére és ezáltal a további súlyos nemkívánatos események kockázatának minimálisra csökkentésére irányuló elővigyázatossági intézkedésként a CVMP úgy ítélte meg, hogy az állatgyógyászati készítmény forgalmazási láncban rendelkezésre álló becsült mennyiségére tekintettel ezen állatgyógyászati készítmény valamennyi tételét vissza kell hívni a piacról a forgalmazási lánc minden szintjén, a nagykereskedelmi, kiskereskedelmi és felhasználói szintről (állatorvosok/mezőgazdasági termelők) egyaránt.

Továbbá a CVMP azt javasolta, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja terjesszen elő témaspecifikus kommunikációs tervet, valamint hogy adjon ki egy, az állategészségügyi szakemberek körében terjesztendő közvetlen közleményt, amelyben tájékoztatja az állatorvosokat és más állategészségügyi szakembereket a forgalombahozatali engedély felfüggesztéséről. Ez összhangban van az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes farmakovigilanciái gyakorlatról szóló iránymutatással¹, és a dokumentumokat a CVMP 2024. májusi ülésén történő elfogadás céljából be kell nyújtani a CVMP-nek.

A Kexxtone-ra vonatkozó forgalombahozatali engedély felfüggesztésének megszüntetéséhez a forgalombahozatali engedély jogosultjának kielégítő mértékben teljesítenie kell az alább részletezett feltételeket, és megalapozott tudományos bizonyítékokat kell szolgáltatnia az állatgyógyászati készítmény pozitív előny-kockázat profiljára vonatkozóan.

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

II. melléklet

A forgalombahozatali engedély felfüggesztése megszüntetésének feltételei

A forgalombahozatali engedély felfüggesztése megszüntetésének feltételei

A Kexxtone 32,4 g folyamatos hatóanyag-leadású intraruminális készítmény szarvasmarhák számára állatgyógyászati készítményre vonatkozó forgalombahozatali engedély felfüggesztésének megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának megalapozott tudományos bizonyítékokat kell benyújtania az állatgyógyászati készítmény pozitív előny-kockázat profiljára vonatkozóan.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának az alábbi feltételeket kell teljesítenie:

1. a tabletták nem teljes körű leadásának mögöttes oka további megerősítést igényel, és annak kezelésére megfelelő korrekciós és megelőző intézkedéseket (CAPA-kat) kell alkalmazni, amelyeknek legalább a következőket magukban kell foglalniuk:
 - a. a késztermék felszabadulására vonatkozóan ki kell dolgozni egy olyan diszkriminációs módszert, amely képes különbséget tenni a tabletták *in vivo* körülmények között történő leadása tekintetében elfogadható és elfogadhatatlan minőségű tételek között, és ezt az új tesztet hozzá kell adni a hatóanyagleadási leíráshoz;
 - b. további konkrét folyamatközi ellenőrzéseket kell bevezetni a tablettázás előtt a hatóanyagra és a granulátumokra vonatkozóan, valamint bármely egyéb olyan folyamatellenőrzést is be kell vezetni, amelyet a tabletták *in vivo* környezetben történő leadásának ellenőrzése szempontjából kritikusként azonosítottak;
 - c. konkrét változtatásokat kell meghatározni a granulálási folyamatban, és ki kell igazítani a folyamatközi ellenőrzést;
2. megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani annak biztosítására, hogy a jövőben gyártott tartályok könnyen azonosíthatók legyenek, még akkor is, ha mindkét szárny letörik;
3. kommunikációs stratégiát kell előterjeszteni, amely felhívja a figyelmet a monenzin tablettákat tartalmazó regurgitált bóluszok által a nem célállatfajokra jelentett kockázatokra.

Javasolt a forgalombahozatali engedély felfüggesztése mindaddig, amíg az összes feltétel kielégítően nem teljesül. A fent említett feltételekre vonatkozóan – szükség esetén – módosítási kérelme(ke)t kell benyújtani.