

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom

Splošni povzetek znanstvene ocene zdravila Kexxtone 32,4 g intraruminalnega pripomočka s kontinuiranim sproščanjem za govedo

1. Uvod

Kexxtone 32,4 g, intraruminalni pripomoček s kontinuiranim sproščanjem za govedo (v nadaljnjem besedilu: Kexxtone), je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini (VMP), ki vsebuje učinkovino monenzin. Zdravilo je bilo odobreno leta 2013 s centraliziranim postopkom in je namenjeno zmanjševanju pojavnosti ketoze pri kravah molznicah in telicah, pri katerih se pričakuje razvoj ketoze v obdobju pred in po telitvi.

Zdravilo Kexxtone je formulacija natrijevega monenzina z nadzorovanim sproščanjem v obliki tablet, ki je zaprta v polipropilenski pripomoček za dovajanje. V plastični valj pripomočka, ki je opremljen z zadrževalnimi plastičnimi krili, je zloženih 12 tablet. Ta vrsta odmerka za govedo se pogosto imenuje bolus, to izrazoslovje pa se uporablja tudi v tem dokumentu. Plastični valj ima odprtino, skozi katero so tablete izpostavljene vlagi v vampu. Ko tablete pridejo v vamp, skozi odprtino absorbirajo vodo, s čimer oblikujejo mehek gel, ki se nato skozi odprtino iztiska z delovanjem vzmeti, kar zagotavlja, da se tablete potisnejo v odprtino za kontinuirano sproščanje skozi celotno „obdobje dovajanja“. Pripomoček naj bi bil nameščen v vampu približno 95-dni, kolikor traja obdobje dovajanja, vendar pa v primeru, ko se krilca ločijo od valja v vampu, se pripomoček z regurgitacijo povrne.

Po pomanjkljivostih glede kakovosti zdravila Kexxtone, ki so povzročile regurgitacijo pripomočka, medtem ko še vedno vsebuje tablete monenzina, in povečanju povezanih neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri neciljnih vrstah (psi), je bil za to zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uveden postopek za ugotavljanje napak v kakovosti. V okviru tega postopka so bili izraženi naslednji pomisleki.

- a) Napake pri načrtovanem sproščanju tablet iz pripomočka zdravljenim živalim vzbujajo dvome glede tega, ali zdravljene živali prejmejo ustrezen odmerek; neoptimalno odmerjanje pa bi lahko sprožilo vprašanja o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V okviru farmakovigilančnega spremljanja so prejeli poročila o nezadostni učinkovitosti.
- b) Regurgitacija pripomočkov, ki še vsebujejo tablete monenzina, lahko privede do izpostavljenosti drugih živalskih vrst zdravilu za uporabo v veterinarski medicini. Leta 2023 so poročali o poginih 31 psov, ki so bili povezani z izpostavljenostjo regurgitiranih pripomočkov z zdravilom Kexxtone.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Kexxtone je trdil, da so bile težave s kakovostjo omejene na določene serije, proizvedene v „spremljanem obdobju“ (julij–november 2021), in navedel, da je zadržal 57 serij iz tega obdobja. Vendar pa ni jasno, koliko serij, proizvedenih v tem obdobju, je bilo sproščenih, ter razlog, zakaj se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odločil za prekinitev dobave samo serij, izdelanih v navedenem obdobju, kljub dejstvu, da so vse serije tehnično ustrezale specifikacijam, določenim v dovoljenju za promet z zdravilom.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel nekaj prilagoditev proizvodnih parametrov končnega izdelka znotraj razponov, odobrenih v postopku validacije, ki je bil izveden marca 2022 in novembra 2023, da bi odpravil ugotovljene napake v kakovosti (napake pri načrtovanem sproščanju tablet monenzina iz pripomočka). Zato imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za te spremembe ni predložil nobene vloge za spremembo proizvodnih in kontrolnih metod ali trenutnih specifikacij.

Serije, ki niso bile proizvedene v spremljanem obdobju, so bile vključene v poročane neželene dogodke, povezane s pomanjkljivostmi v kakovosti. Poleg tega se je število prijavljenih neželenih

dogodkov (povezanih z „regurgitacijo“, „premikanjem vsadka“, „neučinkovitostjo“ ali „napako izdelka“) v letu 2023 povečalo, ta trend pa se je nadaljeval tudi v prvih mesecih leta 2024.

Na podlagi zgoraj navedenega je Evropska komisija (EK) menila, da se ne zdi verjetna ugotovitev, da so spremembe proizvodnega postopka, uvedene marca 2022 in novembra 2023, uspele zadovoljivo rešiti ugotovljene težave s kakovostjo.

Zato je Evropska komisija 14. marca 2024 Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) predložila zahtevo za začetek postopka v skladu s členom 130(4) Uredbe (EU) 2019/6 za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini Kexxtone 32,4 g, intraruminalni pripomoček s kontinuiranim sproščanjem za govedo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku.

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj poda znanstveno mnenje o tem, ali:

- je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Kexxtone še naprej pozitivno v skladu s trenutnimi pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z vidiki proizvodnje in nadzora, ki jih vsebuje dokumentacija;
- serije zdravila Kexxtone, ki so bile dane na trg, predstavljajo tveganje za zdravje živali ali okolje in s tem, ali je treba imetniku dovoljenja za promet z zdravilom naročiti odpoklic teh serij;
- mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti posebne ukrepe/ukrepe za zagotovitev pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zdravila Kexxtone. Če je odgovor pritrdilen, je treba take ukrepe/dejanja opredeliti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 29. marca 2024 agencijo obvestil, da je po postopku, v okviru katerega je bila ta zadeva prvotno ocenjena v okviru pomanjkljivosti v kakovosti, in do izida postopka v skladu s členom 130(4) proaktivno začasno ustavi trženje zdravila Kexxtone v EU.

V okviru postopka v skladu s členom 130(4) je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pozvan, naj 16. aprila 2024 odboru CVMP predloži ustno obrazložitev. Odbor CVMP je upošteval vse razpoložljive podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v pisni obliki in v okviru ustne obrazložitve. V nadaljevanju je naveden povzetek najpomembnejših informacij.

2. Znanstvena ocena

Zaradi napak v kakovosti zdravila Kexxtone je prišlo do regurgitacije pripomočka, ki še vedno vsebuje tablete monenzina. Takšni dogodki pa vzbujajo pomisleke glede učinkovitosti pri ciljni vrsti goveda in izpostavljenosti drugih živalskih vrst zdravilu za uporabo v veterinarski medicini (poročali so o neželenih dogodkih pri neciljnih vrstah, psih).

1. Vidiki kakovosti

Preiskavo, osredotočeno na kakovost serij, proizvedenih med julijem in novembrom 2021, je sprožil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki je potrdil, da so možni temeljni vzrok težav spremembe v proizvodnji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izvedel nekaj prilagoditev proizvodnih parametrov, da bi odpravil ugotovljene pomanjkljivosti kakovosti. Zlasti je bila marca 2022 izvedena sprememba v redni proizvodnji končnega izdelka, novembra 2023 pa je bila uvedena dodatna sprememba, ki je opisana v nadaljevanju.

Kljub uvedbi teh sprememb postopka so bile v poročila o neželenih dogodkih, o katerih so poročali, vključene tudi serije, izdelane po marcu 2022. Ker doslej uvedene spremembe niso bile učinkovite, je

imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v okviru tega postopka predlagal številne dodatne korektivne in preventivne ukrepe, s katerimi se bodo zahtevale spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, vendar ti še niso bili izvedeni. To so:

- registriranje določenih sprememb v postopku granulacije;
- izvajanje posebnih dodatnih posebnih kontrol učinkovine in zrnca med postopkom in pred tabletiranjem;
- vrnitev k prejšnjemu postopku proizvodnje učinkovine z razveljavitvijo dveh sprememb v postopku izdelave učinkovine. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ugotovil, da je ena od teh sprememb temeljni vzrok za nepopolno dovajanje tablet *in vivo*;
- na vrh valja je treba dodati številko kalupa za boljšo sledljivost in omogočitev identifikacije serije regurgitiranega valja brez krilc;
- izboljšanje oblikovanja kalupa in krilc za zmanjšanje primerov regurgitacije;
- razvoj diskriminantne metode za končno zdravilo za razlikovanje med serijami sprejemljive in nesprejemljive kakovosti.

Razprava

V okviru tega postopka je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da eno od sprememb postopka proizvodnje učinkovine, uvedeno maja 2021, šteje za temeljni vzrok za napako pripomočka za dovajanje zdravila v obliki tablet („ugotovljena težava s kakovostjo“). Po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je ta sprememba povzročila spremembe v postopku mikronizacije in granuliranja zdravila Kexxtone.

Marca 2022 so bile spremenjene nastavitve opreme za granuliranje. Nadaljnja sprememba postopka granulacije je bila uvedena novembra 2023. Te spremembe niso bile predložene kot spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, saj je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da so v odobrenih razponih v skladu z odobreno validacijo postopka za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je spremljanje postopka pred spremembo, uvedeno novembra 2023 v postopku granulacije, in po njej pokazalo spremembe v zrncah, ki po mnenju imetnika dovoljenja za promet z zdravilom izboljšujejo njihovo kakovost in zagotavljajo ustrezno dovajanje zdravila *in vivo*. Dodaten nadzor med postopkom, ki bi vključeval specifikacijo za zrnca, je eden od predlaganih korektivnih in preventivnih ukrepov, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Pri preskusu iztiskanja gela, ki je vključen v specifikacijo izdaje zdravila Kexxtone, se je zdaj izkazalo, da ni mogoče razlikovati med serijami s sprejemljivim in nesprejemljivim dovajanjem tablet *in vivo*. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je med ustno obrazložitvijo zavezal, da bo za končno zdravilo razvil diskriminantno metodo za razlikovanje med serijami sprejemljive in nesprejemljive kakovosti. Ta test je trenutno v pripravi, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa ni mogel zagotoviti natančnega časovnega okvira za njegovo dokončanje. Dokler takšna metoda ni razvita in potrjena, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal uporabo drugega testa za predvidevanje sprejemljivega dovajanja tablet, ki je bil uporabljen med razvojem zdravila in med uvajanjem sprememb v proizvodnji. Vendar pa ta metoda ni bila odobrena kot del dovoljenja za promet z zdravilom, ni bila potrjena, prav tako pa niso bila določena merila za sprejemljivost. Metoda se uporablja samo za primerjalne namene.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je zavezal, da bo predložil spremembo za dodatne mejne vrednosti medprocesnega nadzora za učinkovino in zrnca.

Predlagani korektivni in preventivni ukrepi za izboljšanje sledljivosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini na terenu v primeru regurgitacije čakajo na uvedbo sistema označevanja za valj pripomočka, da se informacije ohranijo, tudi če se obe krilci snameta. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vložitev vloge za spremembo.

Predlagani korektivni in preventivni ukrepi za izboljšanje zasnove krilc za povečanje njihove vzdržljivosti se štejejo kot blažilni ukrep za zmanjšanje pojavnosti regurgitacije. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal vlogo za spremembo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med ustno obrazložitvijo navedel tudi, da se namerava nemudoma vrniti k prejšnjemu postopku proizvodnje učinkovine in ponovno potrditi postopek izdelave končnega izdelka. Časovni okvir za ta korektivni in preventivni ukrep ni jasen.

Povzetek in zaključki

V okviru tega postopka je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da je po njegovem mnenju ena od sprememb, uvedenih v postopku proizvodnje učinkovine maja 2021, temeljni vzrok za napako izdelka, ki se kaže kot nepopolno dovajanje. Vendar je glede na številne spremembe, ki so se zgodile v proizvodnem postopku po tem, in številne dejavnike, ki so morda prispevali k ugotovljenim težavam s kakovostjo, odbor CVMP menil, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti dodatne dokaze za potrditev osnovnega vzroka nepopolnega dovajanja tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za obravnavo ugotovljenih težav s kakovostjo predlagal več korektivnih in preventivnih ukrepov, vendar jih do zdaj bilo izvedenih le malo. Odbor je menil, da predloženi dokazi ne zadostujejo za dokazovanje, da ti korektivni in preventivni ukrepi zadostno obravnavajo ugotovljene težave glede kakovosti, in opozoril, da so bile serije, proizvedene po uvedbi nekaterih od teh preventivnih in korektivnih ukrepov, predmet farmakovigilancijskih poročil. Poleg tega bi bila za izvajanje predlaganih korektivnih in preventivnih ukrepov potrebna nadaljnja ocena v skladu s postopkom za spremembo. Ker je treba preostale korektivne in preventivne ukrepe še izvesti, je odbor CVMP menil, da ni mogoče sklepati o njihovi zmožnosti zagotavljanja izdelave serij ustrezne kakovosti.

Vse serije, ki so bile predmet poročil o neželenih dogodkih, so prestale vse kontrole med postopkom in preskuse sproščanja končnih izdelkov. To kaže, da vzpostavljene kontrole niso ustrezne za zagotavljanje enotnosti pomembnih značilnosti kakovosti zdravila, kar posledično zagotavlja zadovoljivo in enotno učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri klinični uporabi.

Trenutne medprocesne kontrole in specifikacije izdelkov niso dovolj diskriminantne, trenutno pa tudi ni na voljo nobenega testa, ki bi dokazoval učinkovitost korektivnih in preventivnih ukrepov ali razlikoval med serijami sprejemljive in nesprejemljive kakovosti glede dovajanja tablet *in vivo*. Predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da začasno uporablja nevalidirani test brez določenih testnih pogojev in meril sprejemljivosti, dokler ne razvije in validira diskriminantne metode končnega zdravila, ne šteje za primerne za potrditev, da bodo serije sprejemljive kakovosti.

Poleg tega obstajajo tudi drugi blažilni ukrepi za zmanjšanje pojavnosti regurgitacije in izboljšanje sledljivosti.

2. Vidiki varnosti

Učinkovina zdravila Kexxtone (monenzin) je strupena za pse. Najpogostejši učinki monenzina pri psih so anoreksija, bruhanje, mišična oslabelost, ataksija, progresivna pareza/paraliza, ležeče stanje, aritmije, epileptični napadi in smrt. Natančen mehanizem toksičnosti pri psih ni znan.

Regurgitacija bolusov, ki vsebujejo tablete monenzina, predstavlja zaradi te napake v kakovosti povečano tveganje za zastrupitev za neciljne živalske vrste (zlasti pse). Zdi se, da to povečano

tveganje potrjuje povečano poročanje o neželenih dogodkih (vključno s smrtnimi žrtvami) pri psih v obdobju 2023/2024 (na podlagi podatkov v podatkovnem skladišču), povezanih z izpostavljenostjo psov regurgitiranim pripomočkov zdravila Kexxtone.

Razprava

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je avgusta 2022 v farmakovigilančno zbirko podatkov predložil poročilo o znaku, v katerem je poročal o 21 primerih (vključno z 8 smrtnimi primeri) pri psih v obdobju od 1. avgusta 2020 do 15. junija 2022. V tem obdobju so bili klinični znaki pri psih povišana raven jetrnih encimov, pareza in kolaps. Sklep imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bil, da bo še naprej spremljal izpostavljenost psov.

Zadnji znak, predložen v farmakovigilančno zbirko podatkov, je bil 31. januarja 2024, vendar ni bila omenjena izpostavljenost psom. Vendar pa je bilo glede na analizo podatkovnega skladišča med januarjem 2023 in marcem 2024 prejetih 54 novih primerov poročil v zvezi z zastrupitvijo psov (od tega 47 leta 2023). Ti primeri, prejeti leta 2023 in v prvih mesecih leta 2024, so navajali, da psi zaužijejo neznano količino monenzina, povzročili pa so 40 smrtnih primerov pri psih.

Odbor CVMP je opozoril na obstoječe ukrepe za zmanjšanje tveganja: opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo; izobraževalni programi in gradivo za veterinarje in kmete v državah EU; reliefni opis učinkovine monenzin na pripomočku; stalno izboljševanje in upravljanje zasnovane pripomočka in njegovih lastnosti za zmanjšanje regurgitacije, povezane z napako pripomočka; aktivno razvijanje metode za diskriminantno metodo končnega zdravila, da se zagotovi ustrezno dovajanje tablet *in vivo* ter tako zmanjša morebitna izpostavljenost neciljnih živalskih vrst. Vendar pa je kljub tem ukrepom v letu 2023 prišlo do povečanja prijavljenih primerov neželenih dogodkov pri psih, kar se nadaljuje tudi v letu 2024.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da farmakovigilančni podatki kažejo, da je povečano poročanje o regurgitaciji povezano s povečanjem števila poročil o pomanjkljivi kakovosti nepopolnih dovajanj tablet, vendar ne odražajo dejanskega povečanja stopnje regurgitacije, zato tveganje za pse ni povečano zaradi nepopolnega dovajanja tablet.

Da bi dopolnil že obstoječe ukrepe za zmanjšanje tveganja, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal povečanje opozoril na ovojnini zdravila v zvezi z izpostavljenostjo neciljnih živalskih vrst, vtis dodatnega opozorila za pse na vsak posamezen valj in proučitev možnosti vključitve biteranta v kapsulo, da se prepreči uživanje neciljnih živalskih vrst. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi dodatno vseevropsko izobraževalno kampanjo o odstranjevanju valjev in preprečevanju izpostavljenosti neciljnih vrst in nevarnostih na kmetijah na splošno.

Povzetek in zaključki

Odbor CVMP je menil, da povezava med regurgitiranimi pripomočki z nepopolnim dovajanjem tablet in povečanim poročanjem o neželenih dogodkih pri neciljnih živalskih vrstah (psih), odkar je bila ugotovljena napaka v kakovosti, kaže na povečano tveganje za zastrupitev pri drugih živalih, ki niso ciljne živalske vrste.

Trditev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da ni povečanega tveganja za neciljne živalske vrste, ni v skladu z razpoložljivimi farmakovigilančnimi podatki. Glede na informacije, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, se zdi, da se je število poročil o regurgitaciji ali premikanju vsadka, povezanih z nepopolnim dovajanjem tablet (tj. bolusi, ki vsebujejo tablete monenzina po 95 dneh), v letu 2023 povečalo. Čeprav je bilo sprejeto, da se splošna pogostost regurgitacije bolusov ni povečala (pač pa poročanje o njih zaradi prisotnosti tablet monenzina) štelo, da se je tveganje za neciljne živalske vrste povečalo zaradi te napake v kakovosti zaradi večjega števila regurgitiranih bolusov, ki vsebujejo tablete monenzina.

Odbor je ugotovil, da čeprav je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdil, da je nekoliko prilagodil proizvodne parametre za odpravo ugotovljenih pomanjkljivosti v kakovosti in te prilagoditve izvajal od marca 2022, ostaja dejstvo, da se je poročanje o zastrupitvah (vključno s smrtnimi žrtvami) pri psih v letu 2023 povečalo in nadaljevalo tudi v letu 2024 ter vključuje serije, proizvedene od marca 2022, kar kaže, da se kljub doslej sprejetim ukrepom za zmanjšanje tveganja še naprej povečuje tveganje za neciljne živalske vrste.

Odbor CVMP je prav tako ugotovil, da že uvedeni ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti neciljnih živalskih vrst zdravilu Kexxtone niso zadovoljivo obravnavali tveganja neželenih učinkov pri neciljnih živalskih vrstah psov. V zvezi s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za dopolnitev obstoječih opozoril na ovojnini za zmanjšanje tveganja v zvezi z izpostavljenostjo neciljnih živalskih vrst in dodatnim vtisnjenim opozorilom na vsakem valju je menil, da ne bi mogli ustrezno obravnavati povečanega tveganja, ki ga predstavljajo regurgitirani bolusi, ki vsebujejo tablete monenzina. Predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da prouči možnost vključitve biteranta v pripomoček, je smiseln za nadaljnjo obravnavo, vendar tega trenutno ni mogoče šteti za ustrezen ukrep za obravnavo ugotovljenih tveganj za neciljne živalske vrste, saj to možnost šele raziskuje.

3. Vidiki učinkovitosti

Ugotovljene težave s kakovostjo, obravnavane zgoraj, so privedle do regurgitacije pripomočka, medtem ko še vedno vsebuje tablete monenzina, zaradi česar zdravljene živali ne prejmejo celotne količine monenzina za predvideno trajanje zdravljenja, torej pri neoptimalnem odmerjanju. Zato se porajajo vprašanja o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V okviru farmakovigilančnega spremljanja so prejeli poročila o nezadostni učinkovitosti.

Razprava

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je 31. januarja 2024 v farmakovigilančno zbirko podatkov predložil signal za oceno znakov „pomanjkanja učinkovitosti“ in „regurgitacije“ v zvezi s primeri, povezanimi z nepopolnim dovajanjem tablet monenzina iz pripomočka. Upoštevana so bila tudi poročila o „premiku vsadka“.

Poročilo o znakih je vključevalo primere, o katerih so poročali v zbirki EudraVigilance Veterinary med letom 2023, in tudi skupno število primerov od začetka trženja zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Od 1. januarja do 31. decembra 2023 so poročali o 81 primerih „pomanjkanja učinkovitosti“, 493 primerih „premika vsadka“ (326 primerov je bilo povezanih z nepopolnim dovajanjem tablet) in 338 primerih „regurgitacije“ (236 primerov je bilo povezanih z nepopolnim dovajanjem tablet). Ta poročila v letu 2023 predstavljajo 65 %, 78 % oziroma 82 % vseh poročil o zadevnih znakih, ki so bila doslej zabeležena, kar kaže na znatno povečanje pogostosti takih poročil v letu 2023 v primerjavi s prejšnjimi leti.

Med oceno 8. redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila leta 2021 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljal o zamenjavi materiala pripomočka z materialom z večjim sevanjem. Do spremembe tega materiala je prišlo, ker je dobavitelj prenehal proizvajati polipropilen. Vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da je pričakovano manjše lomljenje krilc in s tem zmanjšanje pogostosti regurgitacij, ter se zavezal, da bo ocenil učinek te spremembe z nadaljnjim spremljanjem poročil o regurgitacijah. Ker so poročali o regurgitiranih bolusih (z nepopolnim dovajanjem tablet), povezanih s to pomanjkljivostjo v kakovosti, ni bilo jasno, kakšen je vpliv (če obstaja) spremembe materiala pripomočka ali v kolikšni meri odlomljena krilca prispevajo k regurgitaciji bolusov. Zato so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom pozvali, naj predloži posodobljene informacije o tej zadevi v ustni obrazložitvi na zasedanju odbora CVMP aprila 2024. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je potrdil, da sprememba materiala s takim z višjo stopnjo

napenjanja do zloma ni bila povezana z nobenim trendom v napakah izdelka in/ali regurgitacijah, kot je bilo spremljano od uvedbe tega materiala leta 2020.

Zaradi narave tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, tj. sredstva za kontinuirano sproščanje, neuspešno sproščanje učinkovine, kot je bilo predvideno v približno 95 dneh, vzbuja pomisleke glede tega, ali zdravljeni živali prejmejo potreben odmerek monenzina. Povezava med regurgitiranimi pripomočki z nepopolnim dovajanjem tablet in večjim poročanjem o „pomanjkanju učinkovitosti“ od leta 2021 kaže na povečano tveganje nepopolnega in suboptimalnega dovajanja odmerka ter posledično vzbuja dvome o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri predvideni uporabi. Po dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabniki pričakujejo, da bo zdravilo ostalo *in situ* ter dovajalo monenzin zdravljeni živali približno 95 dni, s čimer se bo zmanjšala incidenca ketoze pri kravah molznicah in telicah pred telitvijo, za katere se pričakuje, da bodo razvile ketozo. Nepopolno dovajanje monenzina zaradi regurgitacije bolusov tablet, ki vsebujejo monenzin, sama po sebi predstavlja tveganje za zdravljeni živali v smislu suboptimalnega/nepopolnega odmerjanja zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da je bilo sicer več poročil o domnevnem pomanjkanju učinkovitosti, vendar jih je malo vsebovalo ustrezne informacije za potrditev, da se je klinična ketoza razvila pri zdravljenih živalih, številna poročila pa so domnevala, da ni ustrezne učinkovitosti zaradi prisotnosti tablet monenzina v regurgitiranih bolusih. Ob priznavanju, da farmakovigilancijska poročila morda ne vsebujejo vedno dovolj informacij za pojasnitev, ali je bilo v praksi potrjeno „pomanjkanje učinkovitosti“, ostaja dejstvo, da v primeru, ko je bolus regurgitiran, a še vedno vsebuje tablete monenzina, predvideni odmerek ni bil doveden zdravljeni živali, zato je količina monenzina, ki se daje zdravljeni živali, manjša od odmerka, na podlagi katerega je bila učinkovitost dokazana ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom. V teh okoliščinah ni mogoče domnevati glede učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

V odgovor na vprašanja, zastavljena med preiskavo te napake v kakovosti, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil naslednje informacije:

2023	jan-mar		apr-jun		jul-sep		okt-dec		jan-dec	
ZNAK	Število primerov	Nepopolno dovajanje	Število primerov	Nepopolno dovajanje	Število primerov	Nepopolno dovajanje	Število primerov	Nepopolno dovajanje	Število primerov	Nepopolno dovajanje
Regurgitacija	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Premik vsadka	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitacija ali premikanje vsadka	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Napaka izdelka*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Kot je bilo predloženo v sistemu IRIS.		63		77		87		112		339

*Ni kodiranih primerov „Napaka izdelka“ brez drugega znaka „Premik vsadka“ ali „Regurgitacija“

V tej preglednici so prikazani primeri „regurgitacije“, „premik vsadka“ in „napaka izdelka“ v zvezi z nepopolnim dovajanjem tablet za leto 2023, razdeljeni na četrtertletja. Razvidno je, da veliko število primerov z zgoraj navedenimi znaki, o katerih so poročali v letu 2023, prav tako kaže težave s sproščanjem zdravila.

Povzetek in zaključek

Glede na povečanje farmakovigilančnih poročil, ki podpirajo pomanjkanje učinkovitosti zdravila Kexxtone, odkar so poročali o napaki v kakovosti, in glede na znatno povečanje regurgitacije bolusov z nepopolnim dovajanjem tablet v letu 2023 (in ki se nadaljuje v letu 2024), je odbor CVMP zaključil, da se pojavljajo resni pomisleki glede učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Odbor CVMP je presodil, da nezmožnost sproščanja celotnega predvidenega odmerka monenzina v pričakovanem obdobju odmerjanja (približno 95 dni) vzbuja dvom o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Sklenil je tudi, da je učinkovitost serij zdravila Kexxtone, ki so trenutno v prometu, ogrožena, ker imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne more zagotoviti, da ugotovljene težave s kakovostjo niso prisotne v serijah, ki so trenutno na trgu.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

V okviru tega postopka je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pozvan, naj pojasni, ali je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Kexxtone še naprej pozitivno ter ali se lahko šteje, da serije, ki so trenutno na trgu in se dajejo na trg, predstavljajo tveganje za zdravje živali ali okolje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med ustno obrazložitvijo aprila 2024 poudaril, da je zdravilo Kexxtone edino zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je posebej indicirano za zmanjšanje pojavnosti ketoze. Vendar je menil, da obstajajo drugi ukrepi za preprečevanje ketoze, kot je zagotavljanje dobrega vnosa krme in prehrane, ki zagotavlja potrebne hranilne snovi v poznem sušnem obdobju ali takoj po telitvi. Na trgu obstajajo tudi alternative za preprečevanje in zdravljenje ketoze pri kravah.

Poleg tega je treba opozoriti, da je delovna skupina enotne kontaktne točke za pomanjkanje zdravil pri agenciji EMA ocenila kritičnost morebitnega pomanjkanja zdravila Kexxtone v Evropski uniji. Čeprav v delovni skupini enotne kontaktne točke za pomanjkanje zdravil (21 pristojnih nacionalnih organov) niso zastopani vsi pristojni nacionalni organi v EU/EGP za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se je 15 pristojnih nacionalnih organov odzvalo na raziskavo, nobeden od njih pa ni menil, da je pomanjkanje tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini kritično. Poleg tega so navedli razpoložljivost alternativ za obvladovanje ketoze pri govedu. Na podlagi prejetih povratnih informacij je bilo ocenjeno, da v primeru pomanjkanja zdravila Kexxtone ne bi bilo kritičnega vpliva na države članice EU/EGP.

Po proučitvi vseh pojasnil, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, kot je opisano v zgornjih poglavjih, je odbor CVMP zaključil, da ugotovljene težave s kakovostjo ogrožajo učinkovitost zdravila Kexxtone, saj preprečujejo, da bi zdravljeno govedo prejelo odmerke monenzina, na podlagi katerega je bila ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom učinkovitost potrjena. Poleg tega so navedene težave s kakovostjo povzročile izpostavljenost neciljnih živalskih vrst učinkovini monenzin, kar je privedlo do toksičnosti in smrtnih izidov pri psih. Na splošno je odbor CVMP zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Kexxtone 32,4 g intraruminalnega pripomočka za kontinuirano sproščanje za govedo ni več pozitivno, dokler pomisleki, ki so bili izpostavljeni zaradi ugotovljenih težav s kakovostjo, niso zadovoljivo obravnavani.

Opozoriti je treba, da je odbor CVMP v okviru tega postopka ustrezno upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da bi odpoklical samo serije, izdelane med julijem 2021 in marcem 2022, vendar je sklenil, da to ne bi zadostovalo iz naslednjih razlogov:

- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da je izvedba spremembe postopka proizvodnje učinkovine v maju 2021 temeljni vzrok za nepopolno dovajanje tablet. Če je predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede osnovnega vzroka pravilen, zaupanja glede kakovosti serij, ki so bile sproščene, ne bi bilo mogoče pridobiti, dokler sprememba ne bi bila razveljavljena;
- spremembe v proizvodnji, uvedene v končnem izdelku marca 2022 in novembra 2023, niso zadostovale za odpravo težave nepopolnega dovajanja. To dodatno potrjuje dejstvo, da je vsaj 24 serij, proizvedenih med marcem in avgustom 2022, vključenih v podobne sporočene neželene dogodke.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je obravnaval postopek, ki se je začel v skladu s členom 130(4) Uredbe (EU) 2019/6 za Kexxtone 32,4 g, intraruminalni pripomoček s kontinuiranim sproščanjem za govedo (monenzin);
- odbor CVMP je ugotovil, da zaradi ugotovljenih težav s kakovostjo zdravila Kexxtone prihaja do regurgitacije pripomočka, ki še vedno vsebuje tablete monenzina;
- odbor CVMP je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s podatki, ki jih je pisno in med ustno obrazložitvijo predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, o pomanjkljivostih glede kakovosti zdravila Kexxtone, o morebitnem pomanjkanju učinkovitosti pri govedu, neželenih dogodkih pri neciljnih živalskih vrstah – psih in o splošnem razmerju med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- odbor CVMP je ugotovil, da trenutno ni potrjene metode, ki bi lahko razlikovala med serijami sprejemljive in nesprejemljive kakovosti glede dovajanja tablet *in vivo*;
- odbor CVMP je ugotovil, da so bili v proizvodnem postopku sicer izvedeni nekateri korektivni in preventivni ukrepi, vendar učinkovitost teh ukrepov pri obravnavanju nepopolnega dovajanja tablet ni bila ustrezno dokazana in ni potrjena glede na stalna farmakovigilancijska poročila za serije, izdelane po začetku izvajanja sprememb;
- odbor CVMP je prav tako ugotovil, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom še ni sprožil postopkov za spremembo zaradi nekaterih ugotovljenih korektivnih in preventivnih ukrepov;
- odbor CVMP je menil, da dokazi o tveganju povečane izpostavljenosti psom, neciljne živalske vrste, regurgitiranim pripomočkom, ki še vedno vsebujejo neraztopljene tablete, vzbujajo resne pomisleke glede varnosti. Še naprej poročajo o resnih neželenih dogodkih pri psih, vključno s smrtnimi primeri. Leta 2023 so poročali o 31 smrtnih primerih pri psih, v prvih treh mesecih leta 2024 pa o devetih smrtnih primerih pri psih;
- odbor CVMP je upošteval vse ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in ugotovil, da že izvedeni ukrepi niso zadovoljivo obravnavali tveganja za neželene dogodke pri psih, neciljni živalski vrsti, in predlaganih dodatnih ukrepov ni mogoče takoj izvesti proti temu tveganju;
- odbor CVMP je opazil povečanje farmakovigilancijskih poročil, ki podpirajo pomanjkanje učinkovitosti zdravila Kexxtone in povečano število regurgitiranih bolusov, ki vsebujejo tablete monenzina. Napake pri načrtovanem sproščanju tablet iz pripomočka zdravljenemu govedu negativno vplivajo na sposobnost zdravljenih živali, da prejmejo pravi odmerek monenzina glede na indikacijo zdravila

za uporabo v veterinarski medicini in obdobje zdravljenja, kot je predvideno v dovoljenju za promet z zdravilom, kar ogroža učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega je odbor CVMP zaključil, da dokler ne bodo ustrezno obravnavani pomisleki, ki so bili izpostavljeni kot posledica ugotovljenih težav s kakovostjo, razmerje med tveganji in koristmi zdravila Kexxtone 32,4 g intraruminalnega pripomočka s kontinuiranim sproščanjem za govedo ni več pozitivno.

Zato je odbor CVMP priporočil začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Poleg tega je odbor CVMP kot previdnostni ukrep za preprečevanje nadaljnje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje tveganja za nadaljnje resne neželene učinke menil, da je treba glede na ocenjeno količino zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki je na voljo v distribucijski verigi, vse serije tega zdravila za uporabo v veterinarski medicini odpoklicati s trga na vseh ravneh distribucijske verige – veleprodaje, maloprodaje in uporabnika (veterinarji/kmetje).

Poleg tega je odbor CVMP priporočil, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti tematski komunikacijski načrt in neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, ki ga je treba razširiti, da bi veterinarje in druge zdravstvene delavce za živali obvestili o začasnem umiku dovoljenja za promet z zdravilom. To je v skladu s smernicami o dobri farmakovigilančni praksi za uporabo v veterinarski medicini¹, dokumenti pa bi morali biti predloženi odboru CVMP v sprejetje na zasedanju odbora CVMP maja 2024.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom Kexxtone mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zadovoljivo obravnavati spodaj navedene pogoje in zagotoviti trdne znanstvene dokaze o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

¹ Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-on-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-veterinary-pharmacovigilance-communication_en.pdf))

Priloga II

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Kexxtone 32,4 g intraruminalni pripomoček s kontinuiranim sproščanjem za govedo mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti trdne znanstvene dokaze o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izpolniti naslednje pogoje:

1. temeljni vzrok nepopolnega dovajanja tablet je treba dodatno potrditi, za njegovo odpravo pa uporabiti ustrezne korektivne in preventivne ukrepe, ki morajo vključevati vsaj naslednje:
 - a. razviti diskriminantno metodo za sproščanje končnega zdravila, ki bo omogočala razlikovanje med serijami sprejemljive in nesprejemljive kakovosti glede na dovajanje tablet *in vivo*, ter dodati ta novi test v specifikacijo sproščanja;
 - b. izvajati posebne dodatne medprocesne kontrole učinkovine in zrnc pred pripravo tablet ter vse druge procesne kontrole, ki so opredeljene kot ključne za nadzor dovajanja *in vivo*;
 - c. opredeliti določene spremembe v procesu granulacije in prilagoditi nadzor med procesom;
2. sprejeti ustrezne ukrepe za zagotovitev, da bodo v prihodnje izdelani valji zlahka prepoznavni, tudi če sta obe krilci odstranjeni;
3. predstaviti komunikacijsko strategijo za ozaveščanje o tveganjih, ki jih za neciljne živalske vrste predstavljajo regurgitirani bolusi, ki vsebujejo tablete monenzina.

Priporočljiv je začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom, dokler ne bodo zadovoljivo izpolnjeni vsi pogoji. Za zgoraj navedene pogoje je treba predložiti ustrezne vloge za spremembo – kadar je to potrebno.