

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for tilbakekalling av markedsføringstillatelsen

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe

1. Innledning

Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe («Kexxtone») er et legemiddel til dyr som inneholder virkestoffet monensin. Det ble godkjent i 2013 via den sentraliserte prosedyren og er beregnet på å redusere forekomsten av ketose hos melkekyr/kviger rundt fødselen som forventes å utvikle ketose.

Kexxtone er en tablett med kontrollert frisetting av monensinnatrium som er innkapslet i et polypropyleninnlegg. Tolv tabletter er stablet i innleggets plastsyylinder som er utstyrt med plastvinger som holder på plass tablettene. Denne legemiddelformen for storfe kalles ofte en bolus, og denne terminologien brukes også i dette dokumentet. Plastsyylinderen har en åpning som tablettene utsettes for fuktighet i vomma gjennom. Når tablettene er i vomma, absorberer de vann gjennom åpningen og danner en myk gel som deretter presses ut gjennom åpningen ved hjelp av en fjær som sørger for at tablettene presses mot åpningen for å oppnå kontinuerlig frisetting gjennom hele «frisettingsperioden». Det er meningen at innlegget skal bli værende i vomma i minst hele den ca. 95 dager lange frisettingsperioden, men hvis vingene løsner fra syylinderen i vomma, blir innlegget gulpet opp igjen.

Som følge av mangler i kvaliteten på Kexxtone som førte til tilfeller av oppgulping av innlegget mens det fortsatt inneholdt monensintabletter, og økningen av relaterte bivirkninger rapportert hos arter utenfor målgruppen (hunder) for dette legemiddelet, ble det innledet en kvalitetsdefektprosedyre. I forbindelse med denne prosedyren ble det gitt uttrykk for følgende bekymringer:

- a) Feil i den planlagte frisettingen av tablettene fra innlegget til de behandlede dyrene reiser tvil om hvorvidt de behandlede dyrene får riktig dose. Suboptimal dosering kan på sin side så tvil om effekten av legemidlet. Det er mottatt meldinger om manglende effekt under legemiddelovervåkingen.
- b) Oppgulping av innlegg som fortsatt inneholder monensintabletter, kan føre til at andre dyrearter utsettes for legemidlet. De 31 hundedødsfallene som ble meldt i 2023, var knyttet til eksponering av hundene for oppgulpede Kexxtone-innlegg.

Innehaveren av Kexxtone hevdet at kvalitetsproblemene var begrenset til visse partier produsert i «fokusperioden» (juli–november 2021), og påpekte at han har tilbakeholdt 57 partier fra denne perioden. Det er imidlertid uklart hvor mange partier som er produsert i løpet av denne perioden, og årsaken til at innehaveren av markedsføringstillatelsen bestemte seg for bare å blokkere partier produsert i denne perioden, selv om alle partiene teknisk sett oppfylte de spesifikasjonene som er angitt i markedsføringstillatelsen.

Videre har innehaveren av markedsføringstillatelsen foretatt noen justeringer av det ferdige produktets produksjonsparametere innenfor de intervallene som er godkjent i prosessvalideringen, gjennomført i mars 2022 og november 2023, for å løse de påviste kvalitetsdefektene (feil i den planlagte frisettingen av monensintablettene fra innlegget). Innehaveren av markedsføringstillatelsen sendte derfor ikke inn noen søknad(er) om endring for å endre produksjons- og kontrollmetodene eller de aktuelle spesifikasjonene for disse endringene.

Andre partier enn de som ble produsert i fokusperioden, har vært involvert i de rapporterte uønskede hendelsene knyttet til kvalitetsdefektene. Videre økte antall rapporterte bivirkninger (knyttet til «oppgulping», «bevegelse av implantat», «mangel på effekt» eller «produktdefekt») i løpet av 2023, og denne trenden fortsatte i de første månedene av 2024.

Basert på alle de ovennevnte mente Europakommisjonen at det ikke virket sannsynlig å konkludere med at justeringene i produksjonsprosessen som ble innført i mars 2022 og november 2023, på en tilfredsstillende måte har kunnet løse kvalitetsproblemene som ble identifisert.

Den 14. mars 2024 sendte derfor Europakommisjonen en anmodning til komiteen for legemidler til dyr (CVMP) om å innlede en prosedyre i henhold til artikkel 130 nr. 4 i forordning (EU) 2019/6 for det sentralt godkjente legemidlet Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe.

CVMP ble bedt om å gi en vitenskapelig uttalelse om hvorvidt

- nytte–risiko-forholdet for Kexxtone fortsetter å være positivt i henhold til gjeldende vilkår for markedsføringstillatelsen, herunder aspekter ved framstilling og kontroll i dokumentasjonen,
- partiene med Kexxtone som er brakt i omsetning, utgjør en risiko for dyrehelsen eller miljøet, og hvorvidt innehaveren av markedsføringstillatelsen derfor bør pålegges å tilbakekalle disse partiene,
- innehaveren av markedsføringstillatelsen bør iverksette særlige tiltak for å sikre det positive nytte–risiko-forholdet for Kexxtone. Hvis svaret er ja, bør slike tiltak identifiseres.

Den 29. mars 2024 underrettet innehaveren av markedsføringstillatelsen byrået om at de, etter prosedyren der denne saken opprinnelig ble vurdert i forbindelse med kvalitetsdefekter, og i påvente av utfallet av artikkel 130(4)-prosedyren, proaktivt hadde stanset markedsføringen av Kexxtone i EU.

Som ledd i artikkel 130(4)-prosedyren ble innehaveren av markedsføringstillatelsen invitert til å gi en muntlig forklaring til CVMP 16. april 2024. CVMP vurderte alle tilgjengelige data fra innehaveren av markedsføringstillatelsen skriftlig og i den muntlige forklaringen. Et sammendrag av den mest relevante informasjonen er satt inn nedenfor.

2. Vitenskapelig evaluering

Kvalitetsdefekter for Kexxtone har ført til at innlegget gulpes opp mens det fortsatt inneholder monensintabletter. Slike hendelser gir i sin tur grunn til bekymring når det gjelder effekten hos målarten storfe og andre dyrearters eksponering for legemidlet (det er meldt om bivirkninger hos hunder utenfor målgruppen).

1. Aspekter knyttet til kvalitet

En undersøkelse med fokus på kvaliteten på partier produsert mellom juli og november 2021 ble innledet av innehaveren av markedsføringstillatelsen som bekreftet å ha identifisert den potensielle årsaken som endringer i produksjonen.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen gjorde noen justeringer i produksjonsparametrene for å håndtere de identifiserte kvalitetsdefektene. Spesielt ble det gjennomført en endring i rutinemessig produksjon av det ferdige produktet i mars 2022, og en ytterligere endring ble innført i november 2023 som er beskrevet nedenfor.

Selv om disse prosessendringene ble innført, har det imidlertid vært meldt uønskede hendelser også med partier produsert etter mars 2022. Derfor har endringene som er innført per dags dato, ikke vært effektive, og en rekke ytterligere avhjelpende og forebyggende tiltak, som vil kreve endringer i markedsføringstillatelsen, er blitt foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen i forbindelse med denne prosedyren, men er ennå ikke blitt gjennomført. Dette går ut på følgende:

- Registrere særskilte endringer i granuleringsprosessen.
- Gjennomføre særskilte ekstra prosesskontroller av virkestoffet og granulater før tablettbearbeiding.

- Gå tilbake til den tidligere produksjonsprosessen for virkestoffet ved å reversere to endringer som er gjort i produksjonsprosessen for virkestoffet. En av disse endringene er blitt identifisert av innehaveren av markedsføringstillatelsen som årsaken til den ufullstendige frisettingen av tabletter *in vivo*.
- Legge til formnummeret øverst på sylindren for å forbedre sporbarheten og gjøre det mulig å identifisere partiet med den oppgulpede sylindren hvis vingene mangler.
- Forbedre form og vingeutforming for å redusere tilfeller av oppgulping.
- Utvikle en skjelnemetode for ferdig produkt for å skille mellom partier av akseptabel og uakseptabel kvalitet.

Drøftelse

I forbindelse med denne prosedyren antydte innehaveren av markedsføringstillatelsen at en av endringene som ble innført i produksjonsprosessen for virkestoffet i mai 2021, anses som den bakenforliggende årsaken til produktdefekten i form av ufullstendig tablettfrisetting («identifisert kvalitetsproblem»). Ifølge innehaveren av markedsføringstillatelsen førte denne endringen til forandringer i mikroniserings- og granuleringsprosessene i Kexxtone.

I mars 2022 ble det foretatt endringer i innstillingene for granuleringsutstyret. I november 2023 ble det innført ytterligere en prosessendring i granuleringsprosessen. Disse endringene ble ikke sendt inn som endringer av markedsføringstillatelsen, siden innehaveren av markedsføringstillatelsen vurderte at de lå innenfor de godkjente intervallene for legemidlet i tråd med den godkjente prosessvalideringen.

Ifølge innehaveren av markedsføringstillatelsen viste prosessovervåking før og etter endringen som ble innført i granuleringsprosessen i november 2023, endringer i granulatene, som etter innehaveren av markedsføringstillatelsens oppfatning forbedrer kvaliteten og sikrer egnet produktfrisetting *in vivo*. En ekstra prosesskontroll for å ta med en spesifikasjon for granulatene er et av de foreslåtte avhjelpende og forebyggende tiltakene fra innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Det har nå vist seg at gelutpressingstesten som inngår i frissettingspesifikasjonen for Kexxtone, ikke er i stand til å skille mellom partier med akseptabel og uakseptabel tablettfrisetting *in vivo*. Under den muntlige forklaringen forpliktet innehaveren av markedsføringstillatelsen seg til å utvikle en skjelnemetode for ferdig produkt for å skille mellom partier av akseptabel og uakseptabel kvalitet. Denne testen er for tiden under utvikling, og det var ikke mulig for innehaveren av markedsføringstillatelsen å gi en nøyaktig tidsramme for ferdigstillingen. Inntil en slik metode er utviklet og validert, foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen å bruke en annen test for å forutsi akseptabel tablettfrisetting som er blitt brukt under produktutvikling og under produksjonsendringer. Metoden er imidlertid ikke godkjent som en del av markedsføringstillatelsen, den er ikke validert, og det er ikke fastsatt noen godkjenningsskriterier. Metoden brukes bare til komparative formål.

Når det gjelder grenseverdier for ekstra prosesskontroll på virkestoff og granulat, har innehaver av markedsføringstillatelsen forpliktet seg til å sende inn en endring.

De foreslåtte avhjelpende og forebyggende tiltakene for å forbedre sporbarheten av legemidlet i felten i tilfelle oppgulping er i påvente av gjennomføring av et merkingssystem for innleggets sylinder, slik at informasjonen beholdes selv om begge vingene løsner. Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo å sende inn en søknad om endring.

De foreslåtte avhjelpende og forebyggende tiltakene for å forbedre vingeutformingen og øke holdbarheten foreslås som et tiltak for å redusere forekomsten av oppgulping. En innsending av endringer ble foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Under den muntlige forklaringen antydte innehaveren av markedsføringstillatelsen også at han har til hensikt umiddelbart å gå tilbake til den tidligere produksjonsprosessen for virkestoffer og fornye produksjonsprosessen for det ferdige produktet. Tidsrammen for disse avhjelpende og forebyggende tiltakene er uklar.

Sammendrag og konklusjoner

I forbindelse med denne prosedyren antydte innehaveren av markedsføringstillatelsen at en av endringene som ble innført i produksjonsprosessen for virkestoffet i mai 2021, anses som den bakenforliggende årsaken til produktdefekten i form av ufullstendig frisetting. I lys av de mange endringene som har funnet sted i produksjonsprosessen etter dette, og de mange faktorene som kan ha bidratt til de identifiserte kvalitetsproblemene, mente CVMP imidlertid at innehaveren av markedsføringstillatelsen bør framlegge ytterligere dokumentasjon for å bekrefte den underliggende årsaken til den ufullstendige tablettfrisettingen.

Flere avhjelpende og forebyggende tiltak ble foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen for å løse de identifiserte kvalitetsproblemene, og bare et lite antall av disse er blitt gjennomført per dags dato. Komiteen mente at dokumentasjonen som ble lagt fram, ikke var tilstrekkelig til å vise at disse avhjelpende og forebyggende tiltakene kan løse de identifiserte kvalitetsproblemene, og bemerket at partier som er produsert etter at noen av disse avhjelpende og forebyggende tiltakene ble iverksatt, har vært gjenstand for legemiddelovervåkingsrapporter. Videre vil gjennomføringen av de foreslåtte avhjelpende og forebyggende tiltakene kreve ytterligere vurdering i henhold til en endringsprosedyre. Siden de resterende avhjelpende og forebyggende tiltakene ennå ikke er gjennomført, vurderte CVMP at det ikke er mulig å fastslå om de vil sikre at det vil bli produsert partier av tilstrekkelig kvalitet.

Alle partier som har vært gjenstand for meldinger om uønskede hendelser, har bestått alle prosesskontroller og frisettingstester for det ferdige produktet. Dette viser at de eksisterende kontrollene ikke er tilstrekkelige til å sikre ensartethet i viktige produktkvalitetssegenskaper, som på sin side sikrer at legemidlet har en tilfredsstillende og ensartet ytelse ved klinisk bruk.

De nåværende prosesskontrollene og produktspesifikasjonene skjeller ikke nok, og det finnes for øyeblikket ingen test som kan påvise effekten av de avhjelpende og forebyggende tiltakene eller skille mellom partier av akseptabel og uakseptabel kvalitet med hensyn til tablettfrisetting *in vivo*. Forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om midlertidig å bruke en uvalidert test, uten definerte testvilkår og godkjenningskriterier, inntil det er utviklet og validert en skjelnemetode for ferdige produkter, anses ikke som hensiktsmessig for å bekrefte at partier vil være av akseptabel kvalitet.

I tillegg er det heller ikke gjennomført andre tiltak for å redusere forekomsten av oppgulping og bedre sporbarheten.

2. Aspekter knyttet til sikkerhet

Virkestoffet i Kexxtone (monensin) er giftig for hunder. De vanligste effektene av monensin hos hunder er anoreksi, oppkast, muskelsvakhet, ataksi, progressiv parese/lammelse, liggende stilling, arytmier, krampor og død. Den nøyaktige giftighetsvirkemåten hos hunder er ukjent.

Oppgulping av boluser som inneholder monensintabletter som følge av denne kvalitetsdefekten, utgjør en økt risiko for forgiftning for arter utenfor målgruppen (spesielt hunder). Denne økte risikoen ser ut til å bli bekreftet av den økte rapporteringen av uønskede hendelser (herunder dødsfall) hos hunder i 2023/2024 (basert på data i datalageret), knyttet til eksponeringen av hunder for oppgulping av Kexxtone.

Drøftelse

I august 2022 sendte innehaveren av markedsføringstillatelsen inn et signal i databasen for legemiddelovervåking og rapporterte 21 tilfeller (herunder 8 dødsfall) hos hunder i perioden 1. august 2020 til 15. juni 2022. I denne perioden var de kliniske tegnene for hunder forhøyede leverenzymmer, parese og kollaps. Konklusjonen fra innehaveren av markedsføringstillatelsen var å fortsette å følge opp hundenes eksponering.

Den siste signalinnsendingen til databasen for legemiddelovervåking var 31. januar 2024, men ingen eksponering for hunder ble nevnt. I perioden januar 2023 til mars 2024 er det imidlertid kommet inn 54 nye saker om forgiftning hos hund (47 av dem i 2023), ifølge datalageranalysen. Disse sakene, som ble mottatt i 2023 og de første månedene av 2024, oppga at hunder hadde spist en ukjent mengde monensin, og omfattet 40 dødsfall hos hunder.

CVMP bemerket de eksisterende risikoreduserende tiltakene: advarsler i produktomtalen og pakningsvedlegget, opplæringsprogrammer og materiell til veterinærer og bønder i EU-land, preget beskrivelse av virkestoffet monensin på innlegget, kontinuerlig forbedring og forvaltning av innleggets utforming og egenskaper for å minimere oppgulping i forbindelse med innleggssvikt, aktiv metodeutvikling for en ferdig produktskjelnende metode for å sikre egnet tablettfrisetting *in vivo* og dermed minimere potensiell eksponering for arter utenfor målgruppen. Tross disse tiltakene har det imidlertid vært en økning i rapporterte tilfeller av uønskede hendelser hos hunder i 2023, og denne økningen fortsetter i 2024.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen mente at legemiddelovervåkingsdata antyder at den økte rapporteringen av oppgulping er korrelert med økningen i kvalitetsdefektrapporter om ufullstendig frisetting av tabletter, men reflekterer ikke en faktisk økning i oppgulingsraten, og risikoen for hunder har derfor ikke økt som følge av ufullstendig frisetting av tabletter.

For å utfylle allerede eksisterende risikoreduserende tiltak foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen å øke antallet varseletiketter på produktemballasjen angående eksponering av arter utenfor målgruppen, prege en ekstra advarsel for hunder på hver enkelt sylinder og undersøke muligheten for å bygge inn et aversivt middel i kapselen for å avskrekke forbruket hos arter utenfor målgruppen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslo også en ytterligere opplysningskampanje i EU om hvordan man kasserer sylindre, hvordan man unngår å eksponere arter utenfor målgruppen, og hvilke farer som finnes i landbruket generelt.

Sammendrag og konklusjoner

CVMP mente at korrelasjonen mellom oppgulpede innlegg med ufullstendig tablettfrisetting og økt rapportering av bivirkninger hos arter utenfor målgruppen (hunder) siden kvalitetsdefekten ble registrert, var et tegn på økt risiko for forgiftning for andre dyr enn målarten.

Påstanden fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om at det ikke er noen økt risiko for arter utenfor målgruppen, er ikke i samsvar med tilgjengelige legemiddelovervåkingsdata. Ifølge informasjon fra innehaveren av markedsføringstillatelsen ser det faktisk ut til at antall rapporter om oppgulping eller bevegelse av implantater forbundet med ufullstendig frisetting av tabletter (dvs. boluser som inneholder monensintabletter etter 95 dager) har økt i løpet av 2023. Selv om det ble akseptert at den samlede hyppigheten av oppgulping av boluser ikke har økt (men rapporteringen av dem har det, på grunn av forekomsten av monensintabletter), ble det videre vurdert at risikoen for arter utenfor målgruppen har økt som følge av denne kvalitetsdefekten på grunn av det høyere antall oppgulpede boluser som inneholder rapporterte monensintabletter.

Komiteen bemerket at selv om innehaveren av markedsføringstillatelsen hevdet å ha gjort noen justeringer av produksjonsparametrene for å løse kvalitetsdefektene som er identifisert, og

gjennomførte disse justeringene siden mars 2022, gjenstår det forhold at rapporteringen av forgiftning (herunder dødsfall) hos hunder økte i 2023 og fortsetter i 2024, og omfatter partier produsert siden mars 2022, noe som tyder på at en økt risiko for arter utenfor målgruppen fortsetter, tross risikoreduserende tiltak som er iverksatt per dags dato.

CVMP bemerket også at allerede iverksatte tiltak for å minimere eksponeringen av arter utenfor målgruppen for Kexxtone ikke har bidratt til å håndtere risikoen for uønskede hendelser hos hunder utenfor målgruppen på en tilfredsstillende måte. Med hensyn til forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om å supplere eksisterende risikoreduserende varseletiketter på produktemballasjen angående eksponering for arter utenfor målgruppen og prege en ekstra advarsel på hver sylinder vurderte CVMP at de ikke på tilstrekkelig måte ville være i stand til å få bukt med den økte risikoen forbundet med oppgulpede boluser som inneholder monensintabletter. Forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen om å utforske muligheten for å integrere et aversivt middel i innlegget anses som verdt å forfølge, men siden dette bare er til utforskning, kan det ikke på dette tidspunkt anses som et tilstrekkelig tiltak for å håndtere de identifiserte risikoene for arter utenfor målgruppen.

3. Aspekter knyttet til effekt

De identifiserte kvalitetsproblemene som er omtalt ovenfor, har ført til oppgulping av innlegget mens det fortsatt inneholder monensintabletter, noe som resulterer i at de behandlede dyrene ikke får hele mengden monensin i den tiltenkte varigheten, og dermed i suboptimal dosering. Dette stiller derfor spørsmål om effekten av legemidlet. Det er mottatt meldinger om manglende effekt under legemiddelovervåkingen.

Drøftelse

Innehaveren av markedsføringstillatelsen sendte et signal til databasen for legemiddelovervåking 31. januar 2024 for å vurdere tegn på «mangel på effekt» og «oppgulping» i forhold til tilfeller forbundet med ufullstendig frisetting av monensintabletter fra innlegget. Det er også tatt hensyn til meldinger om «bevegelse av implantat».

Signalrapporten omfattet de tilfellene som ble rapportert i EudraVigilance Veterinary i løpet av 2023, og dessuten det kumulative antallet tilfeller siden legemidlet ble markedsført for første gang. Fra 1. januar til 31. desember 2023 ble det rapportert 81 tilfeller av «manglende effekt», 493 tilfeller av «bevegelse av implantat» (hvorav 326 var forbundet med ufullstendig tablettfrisetting) og 338 tilfeller av «oppgulping» (hvorav 236 var forbundet med ufullstendig tablettfrisetting). Disse rapportene i løpet av 2023 utgjorde henholdsvis 65 prosent, 78 prosent og 82 prosent av alle rapporter for de respektive tegnene som var blitt registrert per dags dato, noe som tyder på en betydelig økning i forekomsten av slike rapporter i 2023 sammenlignet med tidligere år.

Under vurderingen av den 8. PSUR i 2021 drøftet innehaveren av markedsføringstillatelsen utskifting av innleggsmaterialet med et kraftigere materiale. Endringen av dette materialet skyldtes at leverandøren sluttet å produsere polypropylen. Innehaveren av markedsføringstillatelsen uttalte imidlertid at det ville forventes en reduksjon i vingebrudd, og derfor en reduksjon i forekomsten av oppgulping, og innehaveren av markedsføringstillatelsen forpliktet seg til å vurdere virkningen av denne endringen ved å fortsette å overvåke rapporter om oppgulping. Siden det er rapportert at oppgulpede boluser (med ufullstendig tablettfrisetting) er forbundet med denne kvalitetsdefekten, var det uklart hvilken eventuell innvirkning endringen i innleggsmaterialet har hatt, eller i hvilken grad ødelagte vinger bidrar til at boluser blir gullet opp. Innehaveren av markedsføringstillatelsen ble derfor bedt om å gi en oppdatering i denne saken i forbindelse med den muntlige forklaringen på CVMP-møtet i april 2024. Innehaveren av markedsføringstillatelsen bekreftet at endringen til et kraftigere materiale

ikke korrelerte med trender i produktdefekter og/eller oppgulingshendelser, som overvåket fra gjennomføringen i 2020.

På grunn av dette legemidlets art, dvs. et innlegg med kontinuerlig frisetting, gir manglende frisetting av virkestoffet som tiltenkt over en periode på ca. 95 dager grunn til bekymring med hensyn til hvorvidt behandlede dyr får den nødvendige dosen monensin. Forholdet mellom oppgulpede innlegg med ufullstendig tablettfrisetting og en økt rapportering av «mangel på effekt» siden 2021 er en indikasjon på en økt risiko for ufullstendig og suboptimal dosetilførsel, og sår på sin side tvil om effekten av legemidlet for den tiltenkte bruken. Etter at legemidlet er gitt, kan brukerne forvente at produktet forblir in situ og tilfører monensin til det behandlede dyret i omtrent 95 dager, og dermed reduserer forekomsten av ketose hos melkekyr og kviger rundt fødselen som forventes å utvikle ketose. Ufullstendig frisetting av monensin på grunn av oppgulping av boluser som inneholder monensintabletter, utgjør i seg selv en risiko for de behandlede dyrene når det gjelder suboptimal/ufullstendig dosetilførsel.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen mente at selv om det hadde vært en rekke rapporter om mistenkt mangel på effekt, var det få som inneholdt tilstrekkelig informasjon til å bekrefte at klinisk ketose hadde utviklet seg hos behandlede dyr, og mange rapporter antok at det var mangel på effekt på grunn av forekomst av monensintabletter i oppgulpede boluser. Selv om det tas hensyn til at levestandardovervåkingsrapporter ikke alltid inneholder tilstrekkelig informasjon til å belyse om den rapporterte «mangelen på effekten» er blitt bekreftet i praksis, er det et faktum at når bolusen gulpes opp mens den fortsatt inneholder monensintabletter, har ikke den tiltenkte dosen blitt gitt til det behandlede dyret, og derfor er mengden monensin som gis til det behandlede dyret, mindre enn den dosen som ble lagt til grunn for å påvise effekt da markedsføringstillatelsen ble innvilget. Under disse omstendighetene kan man ikke gå ut fra at legemidlet er effektivt.

Som svar på spørsmålene som ble stilt i løpet av undersøkelsen av denne kvalitetsdefekten, ga innehaveren av markedsføringstillatelsen følgende informasjon:

2023	Jan.–mar.		Apr.–jun.		Jul.–sep.		Okt.–des.		Jan.–des.	
TEGN	Antal i tilfeller	Ufullstendig frisetting	Antal i tilfeller	Ufullstendig frisetting	Antal i tilfeller	Ufullstendig frisetting	Antal i tilfeller	Ufullstendig frisetting	Antal i tilfeller	Ufullstendig frisetting
Oppgulping	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Bevegelse av implantat	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Oppgulping eller bevegelse av implantat	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Produktdefekt*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Som framlagt i IRIS		63		77		87		112		339

*Ingen tilfeller kodet Produktdefekt uten andre tegn Bevegelse av implantat eller Oppgulping

Denne tabellen viser tilfellene av «oppgulping», «bevegelse av implantat» og «produktdefekt» i forhold til ufullstendig tablettfrisetting for året 2023, fordelt på kvartaler. Det kan ses at et stort antall tilfeller som ble rapportert i løpet av 2023 med de ovennevnte tegnene, også viser produktfrisettingsproblemer.

Sammendrag og konklusjon

På grunn av økningen i legemiddelovervåkingsrapporter som støtter mangel på effekt av Kexxtone siden kvalitetsdefekten ble rapportert, og den signifikante økningen i oppgulping av boluser med ufullstendig frisetting av tabletter i løpet av 2023 (og som fortsetter til 2024), konkluderte CVMP med at det foreligger alvorlige bekymringer med hensyn til effekten av dette legemidlet.

CVMP mente at når hele den tiltenkte dosen med monensin ikke frisettes i løpet av den forventede doseringsperioden (ca. 95 dager), setter det spørsmålsteget ved effekten av legemidlet. Komiteen fastslo også at siden innehaveren av markedsføringstillatelsen ikke kan garantere at de identifiserte kvalitetsproblemene ikke er til stede i de partiene som for øyeblikket er på markedet, er effekten av de Kexxtone-partiene som for tiden er på markedet, påvirket.

Vurdering av nytte–risiko-forhold

I forbindelse med denne prosedyren ble innehaveren av markedsføringstillatelsen bedt om å avklare om nytte–risiko-balansen for Kexxtone fortsetter å være positiv, og om partiene som for øyeblikket er på markedet og blir brakt i omsetning, kan anses å utgjøre en risiko for dyrehelsen eller miljøet.

Under den muntlige forklaringen som ble holdt i april 2024, påpekte innehaver av markedsføringstillatelsen at Kexxtone er det eneste markedsførte legemidlet som er spesifikt indisert for å redusere forekomsten av ketose. Komiteen mente imidlertid at det finnes andre tiltak for å forebygge ketose, for eksempel sikre godt fôrinntak og kost som gir de nødvendige næringsstoffene i løpet av den sene tørre perioden eller umiddelbart etter kalving. Det finnes også alternativer på markedet for både forebygging og behandling av ketose hos kyr.

I tillegg er det viktig å merke seg at arbeidsgruppen for felles kontaktpunkter vedrørende legemiddelknapphet hos EMA vurderte hvor kritisk den potensielle mangelen på Kexxtone var i Den europeiske union. Selv om ikke alle nasjonale vedkommende myndigheter for legemidler til dyr i EU/EØS er representert i SPOC WP (21 nasjonale vedkommende myndigheter), svarte 15 nasjonale vedkommende myndigheter på undersøkelsen, og ingen av dem anså mangel på dette legemidlet som kritisk. Videre indikerte de tilgjengeligheten av alternativer for håndtering av ketose hos storfe. Basert på tilbakemeldingene som ble mottatt, ble det vurdert at det ikke ville ha noen kritisk innvirkning på EU/EØS-medlemsstatene hvis det skulle oppstå Kexxtone-mangel.

Etter å ha vurdert alle avklaringene fra innehaveren av markedsføringstillatelsen som beskrevet i avsnittene ovenfor konkluderte CVMP med at de identifiserte kvalitetsproblemene svekker effekten av Kexxtone ved at de hindrer de behandlede storfeene i å motta den dosen av monensin som ble lagt til grunn da markedsføringstillatelsen ble innvilget. Disse kvalitetsproblemene har dessuten ført til at arter uten målgruppen er blitt eksponert for virkestoffet monensin, noe som igjen har ført til toksisitet og dødelige utfall hos hunder. Samlet sett konkluderte CVMP med at nytte–risiko-forholdet for Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe ikke lenger er positiv før de bekymringene som ble påpekt som følge av de identifiserte kvalitetsproblemene, er løst på en tilfredsstillende måte.

Det er viktig å merke seg at CVMP omhyggelig vurderte forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen i forbindelse med denne prosedyren for å tilbakekalle bare partier produsert mellom juli 2021 og mars 2022, men konkluderte med at det ville være utilstrekkelig av følgende grunner:

- Innehaveren av markedsføringstillatelsen antydde at gjennomføringen av endringen i produksjonsprosessen for virkestoffet i mai 2021 er den bakenforliggende årsaken til den ufullstendige frisettingen av tablettene. Hvis forslaget fra innehaveren av markedsføringstillatelsen med hensyn til den bakenforliggende årsaken er riktig, vil det ikke være mulig å ha tillit til kvaliteten på de partiene som bringe i omsetning før endringen er reversert.
- Produksjonsendringene som ble innført i det ferdige produktet i mars 2022 og november 2023, var ikke tilstrekkelige til å løse det ufullstendige frisettingsproblemet. Dette bekreftes ytterligere av at minst 24 partier produsert mellom mars og august 2022 er involvert i lignende meldte uønskede hendelser.

Begrunnelse for tilbakekalling av markedsføringstillatelsene

Betraktninger

- CVMP vurderte prosedyren i henhold til artikkel 130 nr. 4 i forordning (EU) 2019/6 for Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe (monensin).
- CVMP bemerket at de identifiserte kvalitetsproblemene for Kexxtone fører til oppguling av innlegget mens det fortsatt inneholder monensintabletter.
- CVMP vurderte alle tilgjengelige data, herunder data framlagt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, skriftlig og en muntlig forklaring på Kexxtones kvalitetsmangler, om mulig mangel på effekt hos storfe, uønskede hendelser hos hunder utenfor målgruppen, og om legemidlets samlede nytte–risiko-forhold.
- CVMP bemerket at det for øyeblikket ikke finnes noen validert metode som kan skille mellom partier av akseptabel og uakseptabel kvalitet med hensyn til tablettfrisetting in vivo.
- CVMP bemerket at selv om noen avhjelpende og forebyggende tiltak er blitt gjennomført i produksjonsprosessen, er effekten av disse tiltakene for å håndtere den ufullstendige tablettfrisettingen ikke blitt tilstrekkelig demonstrert, og er ikke bekreftet i og med de fortsatte legemiddelovervåkingsrapportene for partier produsert etter at de var gjennomført.
- CVMP bemerket også at innehaveren av markedsføringstillatelsen ennå ikke har innledet endringsprosedyrer for å gjennomføre noen av de identifiserte avhjelpende og forebyggende tiltakene.
- CVMP mente at dokumentasjonen om risikoen for økt eksponering av hunder utenfor målgruppen for oppgulte innlegg som fortsatt inneholder uoppløste tabletter, ga grunn til alvorlig bekymring for sikkerheten. Det meldes fortsatt om alvorlige bivirkninger hos hunder, herunder død. I 2023 ble det meldt 31 dødsfall hos hunder, og i løpet av de tre første månedene av 2024 ble det rapportert ni dødsfall hos hunder.
- CVMP merket seg alle risikoreduserende tiltak foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen og konkluderte med at de allerede gjennomførte tiltakene ikke på en tilfredsstillende måte har kunnet håndtere risikoen for uønskede hendelser hos hunder utenfor målgruppen, og de foreslåtte tilleggstiltakene kan ikke iverksettes umiddelbart mot denne risikoen.
- CVMP bemerket en økning i legemiddelovervåkingsrapporter om mangel på effekt av Kexxtone og et økt antall oppgulte boluser som inneholder monensintabletter. Feil i den planlagte frisettingen av tablettene fra innlegget til det behandlede storfeet har en negativ innvirkning på de behandlede dyrenes evne til å motta riktig dose monensin med hensyn til indikasjonen for legemidlet og behandlingsperioden som fastsatt i markedsføringstillatelsen, noe som svekker effekten av legemidlet.

På bakgrunn av det ovennevnte konkluderte CVMP med at så lenge de bekymringene som ble påpekt som følge av de identifiserte kvalitetsproblemene, ikke er løst på en tilfredsstillende måte, er nytte-risiko-forholdet for Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe ikke lenger positivt.

CVMP anbefalte derfor tilbakekalling av markedsføringstillatelsen for Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Som et føre-var-tiltak for å hindre ytterligere eksponering og dermed minimere risikoen for ytterligere alvorlige uønskede hendelser vurderte CVMP dessuten at med tanke på den anslåtte mengden legemiddel til dyr som er tilgjengelig i distribusjonskjeden, bør alle partier av dette legemidlet tilbakekalles fra markedet på alle nivåer i distribusjonskjeden – grossist, detaljist og bruker (veterinærer/oppdrettere).

Videre anbefalte CVMP at innehaveren av markedsføringstillatelse bør legge fram en emnespesifikk kommunikasjonsplan og et kjære dyrehelsepersonell-brev som skal spres for å informere veterinærer og annet dyrehelsepersonell om tilbakekallingen av markedsføringstillatelsen. Dette er i tråd med veiledningen om god overvåkingspraksis for legemidler til dyr,¹ og dokumentene skal legges fram for CVMP for godkjenning under CVMP-møtet i mai 2024.

For at tilbakekallingen av markedsføringstillatelsen for Kexxtone skal kunne oppheves, må innehaveren av markedsføringstillatelsen på en tilfredsstillende måte oppfylle vilkårene som er beskrevet nedenfor, og framlegge solid vitenskapelig dokumentasjon på et positivt nytte-risiko-forhold for legemidlet.

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

Vedlegg II

Vilkår for oppheving av tilbakekalling av markedsføringstillatelsen

Vilkår for oppheving av tilbakekalling av markedsføringstillatelsen

For at tilbakekallingen av markedsføringstillatelsen for Kexxtone 32,4 g intraruminalinnlegg, kontinuerlig frisetting for storfe skal kunne oppheves, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen framlegge solid vitenskapelig dokumentasjon på et positivt nytte–risiko-forhold ved legemidlet til dyr.

Følgende vilkår skal oppfylles av innehaveren av markedsføringstillatelsen:

1. Den bakenforliggende årsaken til den ufullstendige frisettingen av tablettene bør bekreftes ytterligere, og det bør iverksettes egnede avhjelpende og forebyggende tiltak for å løse dette, og disse tiltakene bør omfatte minst følgende:
 - a. Utvikle en skjelnemetode for frisetting av det ferdige produktet som kan skille mellom partier av akseptabel og uakseptabel kvalitet med hensyn til tablettfrisetting *in vivo* og legge til denne nye testen til frisettingsspesifikasjonen.
 - b. Gjennomføre særskilte ekstra prosesskontroller på virkestoffet og granulatene før tablettbearbeiding og eventuelle andre prosesskontroller som er identifisert som kritiske for å kontrollere frisettingen *in vivo*.
 - c. Definere særskilte endringer i granuleringsprosessen og justere prosesskontrollen.
2. Treffe egnede tiltak for å sikre at framtidig produserte sylindre er lett identifiserbare, selv om begge vingene er fjernet.
3. Legge fram en kommunikasjonsstrategi for å øke bevisstheten om risikoen for arter utenfor målgruppen på grunn av oppgulfede boluser som inneholder monensintabletter.

Det anbefales at markedsføringstillatelsen tilbakekalles inntil alle vilkår er tilfredsstillende oppfylt. Relevant(e) søknad(er) om endring bør inngis for ovennevnte vilkår — om nødvendig.