

Приложение I

Научни заключения и основания за спиране на разрешението за търговия

Цялостно обобщение на научната оценка за Kexhtone 32,4 g интратруминално изделие за говеда с непрекъснато освобождаване

1. Въведение

Kexhtone 32,4 g интратруминално изделие с непрекъснато освобождаване за говеда (наричано по-долу „Kexhtone“) е ветеринарен лекарствен продукт (ВЛП), съдържащ активната субстанция монензин. Разрешен е за употреба през 2013 г. по централизираната процедура и е предназначен за намаляване на честотата на кетозата в млекодайни крави/юници в предродилна възраст, от които се очаква да развият кетоза.

Kexhtone представлява лекарствена форма на монензин натрий под формата на таблетки с контролирано освобождаване, предоставяни в полипропиленово изделие за прилагане на лекарството. Дванадесет таблетки са подредени в пластмасов цилиндър, който е снабден със задържащи пластмасови крилца. Този вид лекарствена форма за едър рогат добитък често се нарича болус, като тази терминология се използва и в настоящия документ. Пластмасовият цилиндър има отвор, през който до таблетките достига влага в търбуха на животното. След като попаднат в търбуха, таблетките абсорбират вода през отвора и образуват мек гел, който впоследствие се екструдира през отвора чрез пружината, а това гарантира, че таблетките се избутват към дюзата, за да се постигне непрекъснато освобождаване през целия „период на освобождаване на активното вещество“. Изделието е предназначено да се задържи в търбуха поне за времетраенето на периода на освобождаване на активното вещество, който е приблизително 95 дни; въпреки това, ако крилцата се отлепят от цилиндъра в търбуха, изделието бива повърнато.

След поява на недостатъци в качеството на Kexhtone, водещи до повръщане на изделието, докато то все още съдържа таблетки с монензин, и увеличаването на свързаните нежелани събития, докладвани при нецелеви видове (кучета) за този ВЛП, е започната процедура при дефект в качеството. В рамките на тази процедура са изразени следните опасения:

- a) пропуските в планираното освобождаване на таблетки от изделието към третираните говеда поражат съмнение дали третираните животни получават правилната доза; неоптималното дозиране на свой ред може да породи съмнения относно ефикасността на ВЛП. В рамките на проследяването на лекарствената безопасност са получени доклади за липса на ефикасност.
- b) повръщането на изделия, които все още съдържат таблетки с монензин, може да доведе до експозиция на други животински видове на ВЛП. През 2023 г. е докладвано, че смъртните случаи при 31 кучета са свързани с експозицията на кучета на повърнати изделия Kexhtone.

ПРТ на Kexhtone твърди, че проблемите с качеството са ограничени до определени партии, произведени в „периода на фокусиране“ (юли—ноември 2021 г.), и посочва, че е задържал 57 партии от този период. Не е ясно обаче колко партии, произведени през този период, са били пуснати на пазара, както и причината, поради която ПРТ решава да блокира само партии, произведени през този период, въпреки факта, че всички партии технически отговарят на спецификациите, посочени в разрешението за търговия.

Освен това ПРТ е направил някои корекции на производствените параметри на крайния продукт в границите, одобрени при валидирането на процеса, въведени през март 2022 г. и ноември 2023 г., за да отстрани установените дефекти в качеството (пропуски в планираното освобождаване на таблетки с монензин от изделието). Следователно, за тези промени ПРТ не е подал заявление(я) за промяна на методите на производство и контрол или на настоящите спецификации.

Партиди, различни от произведените в рамките на целевия период, са обхванати в докладваните нежелани събития, свързани с дефекти в качеството. Освен това броят на докладваните нежелани събития (свързани с „повръщане“, „движение на импланта“, „липса на ефикасност“ или „дефект на продукта“) се е увеличил през 2023 г. и тази тенденция продължава през първите месеци на 2024 г.

Въз основа на гореизложеното Европейската комисия (ЕК) счете, че не изглежда правдоподобно да се заключи, че корекциите в производствения процес, въведени през март 2022 г. и ноември 2023 г., са успели да разрешат по задоволителен начин установените проблеми с качеството.

Поради това на 14 март 2024 г. ЕК подаде искане до Комитета по ветеринарните лекарствени продукти (CVMP) за започване на процедура съгласно член 130, параграф 4 от Регламент (ЕС) 2019/6 във връзка с ВЛП Кеххтоне 32,4 г интрааруминално изделие с непрекъснато освобождаване за говеда.

От CVMP е поискано да даде научно становище относно това дали:

- съотношението полза/риск за Кеххтоне продължава да е положително съгласно настоящите условия на разрешението за търговия, включително аспектите на производството и контрола, съдържащи се в досието;
- партидите Кеххтоне, които са пуснати на пазара, представляват риск за здравето на животните или за околната среда и следователно дали трябва да бъде наредено на ПРТ да изтегли тези партиди;
- ПРТ трябва да въведе специфични мерки/действия, за да гарантира положителното съотношение полза/риск на Кеххтоне. Ако това е така, следва да се определят такива мерки/действия.

На 29 март 2024 г. ПРТ уведомява Агенцията, че след процедурата, при която този въпрос първоначално се оценява в рамките на процедурата за дефекти в качеството, и до получаване на резултата от процедурата по член 130, параграф 4, той проактивно временно е спрял пускането на пазара на Кеххтоне в ЕС.

В рамките на процедурата по член 130, параграф 4 ПРТ е поканен да даде устно обяснение на CVMP на 16 април 2024 г. CVMP взема предвид всички налични данни, предоставени от ПРТ в писмен вид и в рамките на устното обяснение. По-долу е представено обобщение на най-важната информация.

2. Научна оценка

Дефектите в качеството на Кеххтоне са довели до повръщане на изделието, докато в него все още съдържат таблетки с монензин. От своя страна такива събития поражда опасения относно ефикасността при целевия вид говеда и експозицията на други животински видове на ВЛП (докладвани са нежелани събития при кучета от нецелеви видове).

1. Аспекти на качеството

ПРТ започва разследване, фокусирано върху качеството на партидите, произведени между юли и ноември 2021 г., и потвърждава, че е идентифицирал потенциалната основна причина като промени в производствения процес.

ПРТ прави някои корекции в производствените параметри, за да се справи с установените дефекти в качеството. По-конкретно, през март 2022 г. е въведена промяна в рутинното

производство на крайния продукт, а през ноември 2023 г. е въведена допълнителна промяна, която е описана по-долу.

Въпреки въвеждането на тези промени в процеса обаче, при партидите, произведени след март 2022 г., също са настъпили докладваните нежелани събития. Поради това въведените до момента промени не са ефективни и в контекста на тази процедура ПРТ е предложил редица допълнителни коригиращи и превантивни действия (ДКПД), които ще изискват промени в разрешението за търговия, но все още не са приложени. Такива са:

- регистриране на специфични промени в процеса на грануляция.
- прилагане на специфични допълнителни контроли по време на обработването на активното вещество и гранулите преди формирането на таблетки.
- връщане към предишния процес на производство на активното вещество чрез отмяна на две промени, направени в производствения процес на активното вещество. Една от тези промени е определена от ПРТ като основна причина за непълното освобождаване на активното вещество от таблетките *in vivo*.
- добавяне на номера на формата към горната част на цилиндъра, за да се подобри проследимостта и да се даде възможност за партидно идентифициране на повърнатия цилиндър при липсата на крилцата му.
- подобряване на дизайна на формата и крилцата, за да се намалят случаите на повръщане.
- разработване на разграничаващ метод за крайния продукт, за да се направи разграничение между партиди с приемливо и неприемливо качество.

Обсъждане

В контекста на тази процедура ПРТ посочва, че счита, че една от промените, въведени в процеса на производство на активното вещество през май 2021 г., е основната причина за дефекта, свързан с непълното освобождаване на активното вещество от таблетките („установен проблем с качеството“). Според ПРТ тази промяна води до промени в процесите на микронизация и грануляция на Kexhtone.

През март 2022 г. са направени промени в настройките на гранулиращото оборудване. През ноември 2023 г. беше въведена допълнителна промяна в процеса на грануляция. Тези промени не са представени като промени в разрешението за търговия, тъй като ПРТ счита, че те са в рамките на одобрените диапазони за ВЛП в съответствие с одобреното валидиране на процеса.

Според ПРТ наблюдението на процеса преди и след промяната, въведена в процеса на грануляция през ноември 2023 г., показва промени в гранулите, които според ПРТ подобряват тяхното качество и гарантират подходящо освобождаване на продукта *in vivo*. Допълнителен контрол по време на процеса, който да включва спецификация за гранулите, е едно от ДКПД, които ПРТ предлага.

Вече е доказано, че екструзионният тест за гелове, включен в спецификацията за освобождаване на Kexhtone, не е способен да разграничава партиди с приемливо и неприемливо освобождаване на активното вещество от таблетки *in vivo*. По време на устното обяснение ПРТ се ангажира да разработи разграничаващ метод за крайния продукт, за да се направи разграничение между партиди с приемливо и неприемливо качество. Този тест е в процес на разработване и не е било възможно ПРТ да предостави точен график за финализирането му. Докато не бъде разработен и валидиран такъв метод, ПРТ предлага да се използва друго изпитване, за да се прогнозира приемливото освобождаване на активното вещество от таблетки, което е било използвано по време на разработването на продукта и по време на производствените промени. Методът обаче не

е разрешен като част от разрешението за търговия, не е валидиран и не са установени критерии за приемане. Методът се използва само за сравнителни цели.

За допълнителните гранични стойности по време на процеса за контрол на активното вещество и гранулите ПРТ се ангажира да подаде заявление за изменение.

Предложените ДКПД за подобряване на проследимостта на ВЛП на терен в случай на повръщане изчакват прилагането на система за маркиране на цилиндъра на изделието, за да се запази информацията, дори ако и двете крилца се отделят. Притежателят на разрешението за търговия предлага да подаде заявление за промяна.

Предложените ДКПД за подобряване на дизайна на крилцата за увеличаване на тяхната издръжливост се предлага като мярка за смекчаване с цел намаляване на честотата на повръщане. Притежателят на разрешението за търговия е предложил промяна.

По време на устното обяснение ПРТ също така посочва, че възнамерява незабавно да се върне към предишния производствен процес на активното вещество и да потвърди процеса на производство на крайния продукт. Времовата рамка за тези ДКПД не е ясна.

Резюме и заключения

В контекста на тази процедура ПРТ посочва, че счита, че една от промените, въведени в процеса на производство на активното вещество през май 2021 г., е основната причина за дефекта, свързан с непълното освобождаване на активното вещество от таблетките. Въпреки това, с оглед на многобройните промени, настъпили в производствения процес след това, и многобройните фактори, които може да са допринесли за установените проблеми с качеството, CVMP счита, че ПРТ трябва да предостави допълнителни доказателства, за да потвърди основната причина за непълното освобождаване на активното вещество от таблетките.

Притежателят на разрешението за търговия е предложил няколко ДКПД за преодоляване на установените проблеми с качеството и към днешна дата са приложени само малък брой от тях. Комитетът счита, че предоставените доказателства не са достатъчни, за да се докаже, че тези ДКПД са в състояние да се справят с установените проблеми с качеството, и отбелязва, че партидите, произведени след прилагането на някои от тези ДКПД, са били предмет на доклади за проследяване на лекарствената безопасност. Освен това прилагането на предложените ДКПД ще изисква допълнителна оценка в рамките на процедура за промяна. Тъй като останалите ДКПД все още не са въведени, CVMP счита, че не е възможно да се направи заключение относно способността им да гарантират производството на партиди с подходящо качество.

Всички партиди, които са били предмет на доклади за нежелани събития, са преминали всички проверки по време на процеса и изпитвания за освобождаване на крайния продукт. Това показва, че въведените мерки за контрол не са подходящи за осигуряване на еднаквост на важни характеристики на качеството на продукта, което на свой ред гарантира, че ВЛП има задоволителна и еднаква ефективност при клинична употреба.

Настоящият контрол в хода на процеса и продуктовете спецификации не са достатъчно разграничителни и понастоящем липсва наличен тест, който да демонстрира ефективността на ДКПД или да направи разграничение между партиди с приемливо и неприемливо качество по отношение на освобождаването на активното вещество от таблетки *in vivo*. Предложението на ПРТ за временно използване на невалидирано изпитване без определени условия на изпитване и критерии за приемане, докато не бъде разработен и валидиран разграничителен метод на крайния продукт, не се счита за подходящо, за да се потвърди, че партидите ще бъдат с приемливо качество.

Освен това все още не са предприети и други смекчавашки мерки за намаляване на случаите на повръщане и за подобряване на проследимостта.

2. Аспекти на безопасността

Активната субстанция на Kexhtone (монензин) е токсична за кучета. Най-често срещаните ефекти на монензин при кучетата са анорексия, повръщане, мускулна слабост, атаксия, прогресивна пареза/парализа, умора, аритмии, припадъци и смърт. Точният механизъм на токсичност при кучета не е известен.

Повръщането на болуси, съдържащи таблетки с монензин в резултат на този дефект в качеството представлява повишен риск от интоксикация при нецелевидове (особено при кучета). Този повишен риск изглежда се потвърждава от по-честото докладване на нежелани събития (включително смъртни случаи) при кучета през 2023/2024 г. (въз основа на данни в хранилището за данни), свързани с експозицията на кучета на повърнати изделия Kexhtone.

Обсъждане

През август 2022 г. ПРТ подава сигнал в базата данни относно лекарствената безопасност, като докладва за 21 случая (включително 8 смъртни случая) при кучета за периода от 1 август 2020 г. до 15 юни 2022 г. В този период клиничните признаци за кучета са били повишени чернодробни ензими, пареза и колапс. Заключение на ПРТ е да продължи наблюдението на експозицията при кучета.

Последният подаден сигнал към базата данни относно лекарствената безопасност е на 31 януари 2024 г., но не се споменава експозиция на кучета. Според анализ на хранилището за данни обаче в периода януари 2023 г.—март 2024 г. са получени 54 нови случая на интоксикация при кучета (47 от които през 2023 г.). В тези случаи, получени през 2023 г. и първите месеци на 2024 г., е посочено, че кучетата са погълнали неизвестно количество монензин и от това са произтекли 40 смъртни случая при кучетата.

CVMP отбеляза съществуващите мерки за намаляване на риска: предупреждения в кратката характеристика на продукта и листовката с упътвания; образователни програми и материали за ветеринарни лекари и земеделски стопани в държавите от ЕС; релефно описание на активното вещество монензин върху изделието; непрекъснато подобряване и управление на дизайна на изделието и неговите свойства, за да се сведе до минимум повръщането, свързано с недостатък в изделието; разработване на активен метод за метод за разграничаване на краен продукт, за да се гарантира подходящо освобождаване на активното вещество от таблетките *in vivo* и по този начин да се сведе до минимум потенциалната експозиция на нецелевидове. Въпреки тези мерки обаче се наблюдава увеличение на докладваните случаи на неблагоприятни събития при кучета през 2023 г., което продължава и през 2024 г.

ПРТ е на мнение, че данните за проследяване на лекарствената безопасност показват, че увеличеното докладване на повръщане е свързано с увеличаването на докладите за дефекти в качеството, свързани с непълното освобождаване на активното вещество от таблетки, но не отразява действителното увеличение на процента на повръщане, и следователно рискът за кучетата не се е увеличил в резултат на непълно освобождаване на активното вещество от таблетките.

С цел да се допълнят вече съществуващите мерки за намаляване на риска ПРТ предлага да се увеличат предупрежденията върху опаковката на продукта по отношение на експозицията на видовете, за които не е предназначен ВЛП, да се включи допълнително предупреждение за кучетата във всеки отделен продукт и да се проучи възможността за включване на горчив

дразнител в капсулата, за да се възпрепятства консумацията от нецелевидове. ПРТ предлага също така допълнителна образователна кампания в целия ЕС относно обезвреждането на цилиндриците и избягването на експозицията на нецелевидове и опасностите за стопанството като цяло.

Резюме и заключения

CVMP счита, че взаимовръзката между повърнатите изделия с непълно освободено активно вещество от таблетките и увеличеното докладване на нежелани събития при нецелевидове (кучета), тъй като дефектът в качеството е регистриран, е показателен за повишен риск от интоксикация при други животни, различни от видовете животни, за които е предназначен ВЛП.

Твърдението на ПРТ, че няма повишен риск за нецелевите видове, не е в съответствие с наличните данни за проследяване на лекарствената безопасност. Всъщност, според информацията, предоставена от ПРТ, броят на докладваните повръщания или движения на импланта, свързани с непълното освобождаване на активното вещество от таблетки (т.е. болуси, съдържащи таблетки с монензин, след 95 дни) изглежда се е увеличил в хода на 2023 г. Освен това, дори да се приеме, че общата честота на повръщане на болуси не се е увеличила (а по-скоро докладването им, поради наличието на таблетки с монензин), се счита, че рискът за нецелевите видове животни се е увеличил в резултат на този дефект в качеството поради по-големия брой докладвани повърнати болуси, съдържащи таблетки с монензин.

Комитетът отбелязва, че макар ПРТ да твърди, че е направил някои корекции на производствените параметри, за да се справи с установените дефекти по отношение на качеството, и е приложил тези корекции от март 2022 г. насам, това не променя факта, че докладването на интоксикация (включително смъртни случаи) при кучетата се е увеличило през 2023 г. и продължава и през 2024 г., като включва партиди, произведени от март 2022 г. насам, което предполага, че продължава да съществува повишен риск за нецелевите видове, независимо от прилаганите до момента мерки за намаляване на риска.

CVMP също така отбелязва, че вече приложените мерки за свеждане до минимум на експозицията на нецелевидове на Kexxstone не са в състояние да преодолеят по задоволителен начин риска от неблагоприятни събития при кучета, представляващи нецелеви вид по отношение на ВЛП. По отношение на предложението на ПРТ за допълване на съществуващите предупреждения за намаляване на риска върху етикета, поставен на опаковката на продукта по отношение на експозицията на нецелевидове и за шамповане на допълнително предупреждение върху всеки цилиндър, CVMP счита, че те не биха били в състояние да се справят адекватно с повишения риск, породен от повърнатите болуси, съдържащи таблетки с монензин. Счита се, че предложението на ПРТ за проучване на възможността за включване на горчиво вещество в изделието представлява интерес; тъй като обаче това само се проучва, на този етап не може да се разглежда като подходяща мярка за справяне с установените рискове за нецелевите видове.

3. Аспекти на ефикасността

Установените проблеми с качеството, разгледани по-горе, са довели до повръщане на изделието, докато то все още съдържа таблетки с монензин, което води до това, че третираниите животни не получават цялото количество монензин за желаната продължителност, следователно — до неоптимално дозиране. Впоследствие се повдигат въпроси относно ефикасността на ВЛП. В рамките на проследяването на лекарствената безопасност са получени доклади за липса на ефикасност.

Обсъждане

На 31 януари 2024 г. ПРТ подава сигнал в базата данни относно лекарствената безопасност, в който се оценяват признаците на „липса на ефикасност“ и „повръщане“ във връзка със случаи, свързани с непълно освобождаване на таблетките монензин от изделието. Докладите за „движение на импланта“ също са взети предвид.

Докладът за сигнала включва случаите, докладвани в EudraVigilance Veterinary през 2023 г., както и общия брой случаи след първото предлагане на пазара на ВЛП. От 1 януари до 31 декември 2023 г. са докладвани 81 случая на „липса на ефикасност“, 493 случая на „движение на импланта“ (326 от които са свързани с непълно освобождаване на активното вещество от таблетки) и 338 случая на „повръщане“ (236 от които са свързани с непълно освобождаване на активното вещество от таблетки). Тези доклади от 2023 г. представляват съответно 65 %, 78 % и 82 % от всички доклади за съответните отчетени до момента признаци, което предполага значително увеличаване на честотата им през 2023 г. в сравнение с предходните години.

По време на оценката на 8-ия периодичен актуализиран доклад за безопасност (ПАДБ) през 2021 г. ПРТ обсъжда замяната на материала на изделието с материал с по-висока издръжливост на разрушаване. Смяната на този материал се дължи на прекратяването на производството на полипропилен от доставчика. Въпреки това ПРТ заявява, че може да се очаква намаляване на счупването на крилцата и следователно намаляване на честотата на повръщане, и се ангажира да оцени въздействието на тази промяна, като продължи да наблюдава докладите за повръщане. Като се има предвид, че повърнатите болуси (с незавършено освобождаване на активното вещество от таблетки) са свързани с този дефект в качеството, не е ясно какво е въздействието (ако има такова) на промяната в материала на изделието или степента, в която счупените крилца допринасят за повръщането на болусите. Поради това от ПРТ беше поискано да предостави актуална информация по този въпрос в рамките на устното обяснение на заседанието на CVMP през април 2024 г. ПРТ потвърждава, че промяната на материала, от която възниква по-голяма издръжливост, не корелира с никакви тенденции при дефекти на продукта и/или събития на повръщане, наблюдавани след прилагането му през 2020 г.

Поради естеството на този ВЛП, т.е. изделие с непрекъснато освобождаване на активно вещество, невъзможността за освобождаване на активното вещество, както е предвидено, за период от приблизително 95 дни поражда опасения дали третираните животни получават необходимата доза монензин. Връзката между повърнатите изделия с непълно освобождаване на активното вещество от таблетката и повишено докладване на „липса на ефикасност“ от 2021 г. насам е показателна за повишен риск от непълно и неоптимално приложение на дозата и на свой ред поражда съмнения за ефикасността на ВЛП за предвидената употреба. След прилагане на ВЛП потребителите ще очакват продуктът да остане *in situ* и да доставя монензин на третираното животно в продължение на приблизително 95 дни, като по този начин се намалява честотата на кетоза в млечни крави и юници в пред- и следродилния период, които се очаква да развият кетоза. Непълното освобождаване на активното вещество монензин от таблетки поради повръщане на болуси, съдържащи таблетки с монензин, по своята същност представлява риск за третираните животни от гледна точка на неоптималното/непълно приемане на дозата.

ПРТ счита, че въпреки наличието на редица доклади за предполагаема липса на ефикасност, малко от тях включват адекватна информация, която да потвърди, че клиничната кетоза е развита при третираните животни, а в много доклади се допуска, че има липса на ефикасност поради наличието на таблетки с монензин при повърнати болуси. От една страна, въпреки че докладите за проследяване на лекарствената безопасност може невинаги да съдържат достатъчно информация, за да се изясни дали на практика е потвърдена докладваната „липса на ефикасност“, остава фактът, че когато болусът е повърнат, докато все още съдържа таблетки с

монензин, предвидената доза не е доставена на третираното животно и следователно количеството монензин, което се прилага на третираното животно, е по-малко от дозата, въз основа на която е доказана ефикасността към момента на издаване на разрешението за търговия. При тези обстоятелства не може да се приеме, че ВЛП е ефикасен.

В отговор на въпросите, зададени в хода на разследването на този дефект в качеството, ПРТ предостави следната информация:

2023 г.	януари—март		април—юни		юли—септември		октомври—декември		януари—декември	
	Брой случаи	Непълно освобождаване на активното вещество от таблетките	Брой случаи	Непълно освобождаване на активното вещество от таблетките	Брой случаи	Непълно освобождаване на активното вещество от таблетките	Брой случаи	Непълно освобождаване на активното вещество от таблетките	Брой случаи	Непълно освобождаване на активното вещество от таблетките
Повръщане	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Движение на импланта	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Повръщане или движение на импланта	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Дефект на продукта*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Както е представено в IRIS		63		77		87		112		339

* Няма кодирани случаи Дефект на продукта без друг знак Движение на импланта или повръщане

В тази таблица са показани случаите на „повръщане“, „движение на импланта“ и „дефект на продукта“ във връзка с непълно освобождаване на активното вещество от таблетките през 2023 г., случаите са разделени на тримесечия. Може да се види, че голям брой от случаите, докладвани през 2023 г. с гореспоменатите признаци, също показват проблеми с освобождаването на продукта.

Обобщение и заключение

Като се има предвид увеличаването на докладите за проследяване на лекарствената безопасност в подкрепа на липсата на ефикасност на Kexhtone след докладването на дефекта в качеството и значителното увеличение на повръщането на болуси с непълно освобождаване на активното

вещество от таблетките през 2023 г. (което продължава и през 2024 г.), CVMP стигна до заключението, че възникват сериозни опасения по отношение на ефикасността на този ВЛП.

CVMP счита, че неосвобождаването на цялата предвидена доза монензин през очаквания период на дозиране (приблизително 95 дни) поставя под въпрос ефикасността на ВЛП. Комитетът е стигнал също така до извода, че тъй като ПРТ не може да гарантира, че установените проблеми с качеството не са налице в партидите, които понастоящем се предлагат на пазара, ефикасността на партидите Kexhtone, които понастоящем се предлагат на пазара, е компрометирана.

Оценка на съотношението полза/риск

В рамките на тази процедура от ПРТ е поискано да поясни дали съотношението полза/риск за Kexhtone продължава да е положително и дали партидите, които понастоящем се предлагат и пускат на пазара, може да се счита, че представляват риск за здравето на животните или за околната среда.

По време на устното обяснение, предоставено през април 2024 г., ПРТ посочва, че Kexhtone е единственият предлаган на пазара ВЛП, изрично посочен за намаляване на честотата на кетоза. Въпреки това Комитетът е на мнение, че има други мерки за предотвратяване на кетоза, например осигуряване на добър прием на фураж и хранителни режими, които осигуряват необходимите хранителни вещества по време на късен сух период или непосредствено след отелване. На пазара съществуват и алтернативи както за превенция, така и за лечение на кетоза при крави.

Освен това е важно да се отбележи, че работната група „Единно звено за контакт във връзка с недостига на лекарства“ (SPOC) към ЕМА извърши оценка на критичната значимост на потенциалния недостиг на Kexhtone в Европейския съюз. Въпреки че не всички НКО от ЕС/ЕИП за ветеринарномедицински продукти са представени в работната група SPOC (21 национални компетентни органа (НКО)), 15 НКО са отговорили на проучването и никой от тях не счита недостига на този ВЛП за критичен. Освен това те посочват наличието на алтернативи за лечение на кетоза при говедата. Въз основа на получената обратна информация се счита, че няма да има критично въздействие върху държавите — членки на ЕС/ЕИП, в случай че се появи недостиг на Kexhtone.

След като разгледа всички разяснения, предоставени от ПРТ, както е описано в разделите по-горе, CVMP заключава, че установените проблеми с качеството застрашават ефикасността на Kexhtone, като възпрепятстват способността на лекуваните говеда да получават дозата монензин, въз основа на която е установена ефикасността при издаването на разрешението за търговия. Освен това тези проблеми с качеството са довели до експозицията на нецелесъобразни видове на активното вещество монензин, което от своя страна е довело до токсичност и фатални резултати при кучета. Като цяло КВЛП стигна до заключението, че съотношението полза/риск за Kexhtone 32,4 g интравенозно изделие с непрекъснато освобождаване при говеда вече не е положително, докато отбелязаните опасения в резултат на установените проблеми с качеството не бъдат задоволително решени.

Важно е да се отбележи, че КВЛП надлежно е разгледал предложението на притежателя на разрешителното за търговия в контекста на тази процедура за изтегляне само на партиди, произведени между юли 2021 г. и март 2022 г., но прави заключение, че то не би било достатъчно поради следните причини:

- ПРТ посочва, че въвеждането на промяната в производствения процес на активното вещество през май 2021 г. е основната причина за непълното освобождаване на активното вещество от таблетките. Ако твърдението на ПРТ относно основната причина е правилно, не би било

възможно да се има доверие в качеството на освобождаваните партии, докато промяната не бъде отменена.

- промените в производството, въведени в готовия продукт през март 2022 г. и ноември 2023 г., не бяха достатъчни за решаване на проблема с непълното освобождаване на активното вещество от таблетките. Това се потвърждава и от факта, че за най-малко 24 партии, произведени между март и август 2022 г., са докладвани подобни нежелани събития.

Основания за спиране на разрешенията за търговия

Като се има предвид, че

- CVMP взе предвид процедурата, започната по член 130, параграф 4 от Регламент (ЕС) 2019/6 във връзка с Kexhtone 32,4 g интравенозно изделие за говеда (монензин) с непрекъснато освобождаване;
- CVMP отбелязва, че установените проблеми с качеството на Kexhtone водят до повръщане на изделието, докато то все още съдържа таблетки с монензин;
- CVMP прегледа всички налични данни, включително данните, предоставени от притежателя на разрешението за търговия (ПРТ) в писмена форма и под формата на устно обяснение относно недостатъците в качеството на Kexhtone, относно потенциалната липса на ефикасност при говеда, относно неблагоприятните събития при кучета, които не са целеви видове и относно цялостното съотношение полза/риск на ВЛП;
- CVMP отбелязва, че понастоящем няма валидиран метод, който да позволява да се направи разграничение между партии с приемливо и неприемливо качество по отношение на освобождаването на активното вещество от таблетките *in vivo*;
- CVMP отбелязва, че въпреки че в производствения процес са приложени някои коригиращи и превантивни действия (ДКПД), ефективността на тези мерки за справяне с непълното освобождаване на активното вещество от таблетките не е доказана по подходящ начин и не се потвърждава предвид продължаващите доклади за проследяване на лекарствената безопасност за партидите, произведени след тяхното прилагане;
- CVMP отбелязва също, че процедурите за промяна за прилагане на някои от определените ДКПД все още не са започнати от ПРТ;
- CVMP счита, че доказателствата за риска от повишена експозиция на кучета, които не са целеви видове, на повърнати изделия, които все още съдържат неразтворени таблетки, поражда сериозни опасения за безопасността; продължава да се докладва за сериозни нежелани събития при кучета, включително смъртни случаи; през 2023 г. са докладвани тридесет и един смъртни случая при кучета, а през първите 3 месеца на 2024 г. са докладвани девет смъртни случая при кучета;
- CVMP отбелязва всички мерки за намаляване на риска, предложени от ПРТ, и заключи, че вече приложените мерки не са в състояние да отговорят задоволително на риска от неблагоприятни събития при кучета, които не са целеви видове, за които е предназначен ВЛП, и предложените допълнителни мерки не могат да бъдат приложени незабавно срещу този риск;
- CVMP отбелязва увеличаване на докладите за проследяване на лекарствената безопасност в подкрепа на липсата на ефикасност на Kexhtone и увеличен брой повърнати болуси, съдържащи таблетки с монензин; пропуските в планираното освобождаване на таблетки с монензин от изделието към третираните говеда оказват отрицателно въздействие върху

способността на третираните животни да получават правилната доза монензин по отношение на показанието на ВЛП и периода на лечение, както е предвидено в разрешението за търговия, което компрометира ефикасността на ВЛП.

С оглед на гореизложеното CVMP заключи, че докато опасенията, повдигнати в резултат на установените проблеми с качеството, не бъдат разрешени по задоволителен начин, съотношението полза/риск на Kexhtone 32,4 g интраруминално изделие за говеда с непрекъснато освобождаване вече не е положително.

Поради това CVMP препоръчва спиране на действието на разрешението за търговия за Kexhtone (EU/2/12/145/001—003).

В допълнение, като предпазна мярка за предотвратяване на по-нататъшна експозиция и по този начин за свеждане до минимум на риска от допълнителни сериозни нежелани събития, CVMP счита, че с оглед на предполагаемото количество на ветеринарния лекарствен продукт, наличен във веригата на разпространение, всички партиди на този ВЛП трябва да бъдат изтеглени от пазара на всички нива на веригата на разпространение — търговия на едро, търговия на дребно и потребители (ветеринарни лекари/фермери).

Освен това CVMP препоръчва ПРТ да представи свързани с темата комуникационен план и пряко съобщение за специалистите в областта на здравеопазването на животните, което да бъде разпространено, за да се информират ветеринарните лекари и другите специалисти в областта на здравеопазването на животните за спирането на действието на разрешението за търговия. Това е в съответствие с насоките за добра ветеринарна практика в областта на проследяването на лекарствената безопасност¹ и документите следва да бъдат представени на CVMP за приемане по време на заседанието на CVMP през май 2024 г.

За да се отмени спирането на разрешението за търговия във връзка с Kexhtone, ПРТ трябва да изпълни в задоволителна степен описаните по-долу условия и да предостави солидни научни доказателства за положително съотношение полза/риск на ВЛП.

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

Приложение II

Условия за отмяна на временното спиране на разрешението за търговия

Условия за отмяна на временното спиране на разрешението за търговия

За да се отмени спирането на разрешението за търговия във връзка с Kexhtone 32,4 g интраруминално изделие с непрекъснато освобождаване за говеда, притежателят на разрешението за търговия (ПРТ) трябва да предостави солидни научни доказателства за положително съотношение полза/риск на ветеринарномедицинския продукт.

ПРТ трябва да изпълни следните условия:

1. основната причина за непълното освобождаване на активното вещество от таблетките следва да бъде допълнително потвърдена и следва да се приложат подходящи коригиращи и превантивни действия (ДКПД) за справяне с него, които следва да включват най-малко следното:
 - а. разработване на разграничаващ метод за освобождаване на готовия продукт, който може да разграничава партиди с приемливо и неприемливо качество по отношение на освобождаването на активното вещество от таблетките *in vivo*, и да се добави това ново изпитване към спецификацията за освобождаване;
 - б. въвеждане на специфичен допълнителен контрол по време на процеса във връзка с активното вещество и гранулите преди изготвяне на таблетки и всякакви други контроли на процеса, определени като критични за контролиране на освобождаването на активното вещество *in vivo*;
 - в. определяне на специфични промени в процеса на гранулиране и коригиране на контрола по време на процеса;
2. предприемане на подходящи мерки, за да се гарантира, че бъдещите произведени цилиндри са лесно разпознаваеми, дори ако двете крилца бъдат отстранени;
3. представяне на комуникационна стратегия за повишаване на осведомеността относно рисковете за нецелевите видове от повърнатите болуси, съдържащи таблетки с монензин.

Препоръчва се действието на разрешението за търговия да бъде спряно, докато всички условия не бъдат изпълнени в задоволителна степен. Съответното(ите) заявление(я) за промяна следва да бъде(ат) подадено(и) за горепосочените условия – когато е необходимо.