

Bilag I
**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af
markedsføringstilladelsen**

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer

1. Indledning

Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer (i det følgende benævnt "Kexxtone") er et veterinærlægemiddel, der indeholder det virksomme stof monensin. Det blev godkendt i 2013 via den centrale procedure og er beregnet til nedsættelse af incidensen af ketose hos den peri-fødende malkeko/kvie, der forventes at udvikle ketose.

Kexxtone er en formulering med kontrolleret frigivelse af monensinnatrium i tabletform, som er indkapslet i et polypropylenindlæg til kontinuert afgivelse. Tolv tabletter er stablet i indlæggets sprøjtecylinder af plastic, som er udstyret med spændevinger af plastic. Denne udformning beregnet på kreaturer kaldes ofte en bolus, og dette udtryk vil også blive anvendt i dette dokument. Sprøjtecylinderen af plastic har en åbning, hvorigennem tabletterne udsættes for rumenvæske. Når tabletterne er i rumen, absorberer de vand gennem åbningen og danner en blød gel, som derefter presses gennem åbningen ved hjælp af en fjeder. Denne fjeder sikrer, at tabletterne skubbes til åbningen for at opnå kontinuert frigivelse i hele "dispenseringsperioden". Indlægget er beregnet til at blive i rumen i mindst den omtrentlige dispenseringsperiode på 95 dage, men hvis vingerne river sig løs fra sprøjtecylinderen i rumen, regurgiteres indlægget.

Som følge af kvalitetsmæssige mangler ved Kexxtone, der førte til tilfælde af regurgitation af indlægget, mens det stadig indeholdt monensin-tabletter, og stigningen i antallet af relaterede bivirkninger hos ikke-målarter (hunde) for dette veterinærlægemiddel blev der indledt en kvalitetsdefektprocedure. Inden for rammerne af denne procedure blev der rejst følgende betænkeligheder:

- a) Svigt i den planlagte frigivelse af tabletterne fra indlægget til de behandlede dyr rejser tvivl om, hvorvidt de behandlede dyr får den rette dosis; suboptimal dosering kan på sin side give anledning til betænkeligheder om veterinærlægemidlets effektive virkning. Indberetninger om manglende effektiv virkning er blevet modtaget i forbindelse med lægemiddelovervågningen.
- b) Regurgitation af indlæg, der stadig indeholder monensin-tabletter, kan medføre, at andre dyrearter eksponeres for veterinærlægemidlet. 31 hundes dødsfald blev i 2023 indberettet som værende forbundet med hundenes eksponering for regurgiterede Kexxtone-indlæg.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Kexxtone hævdede, at kvalitetsproblemerne var begrænset til visse partier fremstillet i "fokusperioden" (juli-november 2021), hvorfor denne havde tilbageholdt 57 partier fra denne periode. Det er imidlertid uklart, hvor mange partier fremstillet i denne periode der er blevet frigivet, og hvorfor indehaveren af markedsføringstilladelsen besluttede kun at blokere partier fremstillet i denne periode, selv om alle partier teknisk set opfyldte de specifikationer, der er fastsat i markedsføringstilladelsen.

Desuden foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen nogle justeringer i marts 2022 og november 2023 af fremstillingsparametrene for det færdige produkt inden for de intervaller, der blev godkendt i procesvalideringen, for at afhjælpe de konstaterede kvalitetsmangler (svigt i den planlagte frigivelse af monensin-tabletterne fra indlægget). Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte derfor ingen ansøgning(er) om ændring af fremstillings- og kontrolmetoderne eller de nuværende specifikationer med henblik på disse ændringer.

Andre partier end dem, der er fremstillet inden for fokusperioden, har været indblandet i de indberettede bivirkninger forbundet med kvalitetsdefekterne. Desuden steg antallet af indberettede

bivirkninger (forbundet med "regurgitation", "forskydning af implantat", "manglende effektiv virkning" eller "produktdefekt") i løbet af 2023, og denne tendens fortsatte i de første måneder af 2024.

På grundlag af ovenstående fandt Europa-Kommissionen, at det ikke syntes plausibelt at konkludere, at de justeringer i fremstillingsprocessen, der blev foretaget i marts 2022 og november 2023, har været tilstrækkelige til at løse de identificerede kvalitetsproblemer på tilfredsstillende vis.

Den 14. marts 2024 indgav Europa-Kommissionen derfor en anmodning til Udvalget for Lægemidler til Dyr (CVMP) om at indlede en procedure i henhold til artikel 130, stk. 4, i forordning (EU) 2019/6 for det centralt godkendte veterinærlægemiddel Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer.

CVMP blev anmodet om at afgive en videnskabelig udtalelse om, hvorvidt:

- benefit/risk-forholdet for Kexxtone fortsat er positivt under de nuværende vilkår for markedsføringstilladelsen, herunder aspekter vedrørende fremstilling og kontrol indeholdt i dossieret
- de partier af Kexxtone, der er frigivet på markedet, udgør en risiko for dyresundheden eller miljøet, og således om, hvorvidt indehaveren af markedsføringstilladelsen bør pålægges at kalde disse partier tilbage
- indehaveren af markedsføringstilladelsen bør iværksætte specifikke foranstaltninger/tiltag for at sikre et positivt benefit/risk-forhold for Kexxtone. I bekræftende fald bør sådanne foranstaltninger/tiltag identificeres.

Den 29. marts 2024 modtog agenturet underretning om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen, efter den procedure, hvor dette spørgsmål oprindeligt blev vurderet med hensyn til kvalitetsdefekter, og i afventning af resultatet af proceduren i henhold til artikel 130, stk. 4, proaktivt havde sat markedsføringen af Kexxtone i EU i bero.

Inden for rammerne af proceduren i henhold til artikel 130, stk. 4, blev indehaveren af markedsføringstilladelsen opfordret til at afgive en mundtlig redegørelse til CVMP den 16. april 2024. CVMP gennemgik alle foreliggende data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt skriftligt og i forbindelse med den mundtlige redegørelse. Et resumé af de mest relevante oplysninger findes nedenfor.

2. Videnskabelig vurdering

Kvalitetsdefekter ved Kexxtone har ført til regurgitation af indlægget, mens det stadig indeholder monensin-tabletter. Sådanne hændelser giver på sin side anledning til betænkeligheder med hensyn til den effektive virkning hos målarten kreaturer og eksponeringen af andre dyrearter for veterinærlægemidlet (der er rapporteret om bivirkninger hos ikke-målarten hunde).

1. Aspekter vedrørende kvalitet

En undersøgelse med fokus på kvaliteten af partier fremstillet mellem juli og november 2021 blev iværksat af indehaveren af markedsføringstilladelsen, som bekræftede at have identificeret ændringer i fremstillingsprocessen som den potentielle hovedårsag.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretog nogle justeringer af fremstillingsparametrene for at afhjælpe de konstaterede kvalitetsdefekter. Navnlig blev der gennemført en ændring i den rutinemæssige fremstilling af det færdige produkt i marts 2022, og en yderligere ændring blev indført i november 2023. Disse ændringer er beskrevet nedenfor.

På trods af indførelsen af disse procesændringer har partier fremstillet efter marts 2022 imidlertid også spillet en rolle i forbindelse med indberettede bivirkninger. De ændringer, der er indført til dato, har derfor ikke været effektive, og en række yderligere korrigerende og forebyggende foranstaltninger, som vil kræve ændringer af markedsføringstilladelsen, er blevet foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen i sammenhæng med denne procedure, men er endnu ikke blevet gennemført. Disse vedrører:

- Registrering af specifikke ændringer i granuleringsprocessen.
- Gennemførelse af specifikke yderligere procesinterne kontroller af det aktive stof og granulatet inden tableting.
- Tilbagevendelse til den tidligere fremstillingsproces for det aktive stof ved at omgøre to ændringer foretaget i fremstillingsprocessen for det aktive stof. En af disse ændringer er identificeret af indehaveren af markedsføringstilladelsen som hovedårsagen til den ufuldstændige tabletdispensering *in vivo*.
- Tilføjelse af typenummer til den øverste del af sprøjtecylinderen for at forbedre sporbarheden og muliggøre identifikation af det parti, den regurgiterede sprøjtecylinder uden vinger tilhører.
- Forbedring af type- og vingedesign for at reducere risikoen for regurgitation.
- Udvikling af en udskillelsesmetode for det færdige produkt, hvorved der kan skelnes mellem partier af acceptabel og uacceptabel kvalitet.

Gennemgang

I sammenhæng med denne procedure anser indehaveren af markedsføringstilladelsen én af de ændringer, der blev indført i fremstillingsprocessen for det aktive stof i maj 2021, for at være hovedårsagen til den defekt, der har givet sig udslag i ufuldstændig tabletdispensering ("identificeret kvalitetsproblem"). Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen førte denne ændring til forandringer i mikroniserings- og granuleringsprocesserne for Kexxtone.

I marts 2022 blev der foretaget ændringer i indstillingerne for granulatorudstyr. En yderligere procesændring blev indført i november 2023 i granuleringsprocessen. Disse ændringer indgik ikke i ansøgningerne om ændring, da indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at de lå inden for de godkendte intervaller for veterinærlægemidlet i overensstemmelse med den godkendte procesvalidering.

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen viste procesovervågningen før og efter den ændring, der blev indført i granuleringsprocessen i november 2023, ændringer i granulaterne, der forbedrer deres kvalitet og sikrer en passende lægemiddeldispensering *in vivo*. En yderligere procesintern kontrol, der omfatter en specifikation for granulatet, er en af de korrigerende og forebyggende foranstaltninger, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Det er nu påvist, at gelekstruderings testen, der indgår i specifikationen for frigivelse af Kexxtone, ikke gør det muligt at skelne mellem partier med acceptabel og uacceptabel tabletdispensering *in vivo*. Under den mundtlige redegørelse forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at udvikle en udskillelsesmetode for det færdige produkt, hvorved der kan skelnes mellem partier af acceptabel og uacceptabel kvalitet. Denne test er i øjeblikket ved at blive udviklet, og det var ikke muligt for indehaveren af markedsføringstilladelsen at fremlægge en nøjagtig tidsramme for dens færdiggørelse. Indtil en sådan metode er udviklet og valideret, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at anvende en anden test til at forudsige acceptabel tabletdispensering, som er blevet anvendt under produktudvikling og under ændringer i fremstillingsprocessen. Metoden er imidlertid ikke blevet

godkendt som en del af markedsføringstilladelsen, den er ikke valideret, og der er ikke fastsat nogen godkendelseskriterier. Metoden anvendes kun til sammenligningsformål.

Hvad angår de supplerende procesinterne kontrolgrænser for det aktive stof og granulatet, har indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtet sig til at indsende en ansøgning om ændring.

Den foreslåede korrigerende og forebyggende foranstaltning, der skal forbedre sporbarheden af veterinærlægemidlet på marken i tilfælde af regurgitation, er med forbehold af gennemførelsen af et mærkningssystem for indlæggets sprøjtecylinder, hvorved oplysningerne bibeholdes, selv om begge vinger river sig løs. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at indsende en ansøgning om ændring.

Den foreslåede korrigerende og forebyggende foranstaltning med henblik på at forbedre vingeudformningen for at øge holdbarheden foreslås som en afbødende foranstaltning for at mindske forekomsten af regurgitation. En ansøgning om ændring blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Under den mundtlige redegørelse meddelte indehaveren af markedsføringstilladelsen også sin hensigt om straks at vende tilbage til den tidligere fremstillingsproces for det aktive stof og genvalidere fremstillingsprocessen for det færdige produkt. Tidsrammen for denne korrigerende og forebyggende foranstaltning er uklar.

Resumé og konklusioner

I sammenhæng med denne procedure anser indehaveren af markedsføringstilladelsen en af ændringerne i fremstillingsprocessen for det aktive stof i maj 2021 for at være hovedårsagen til den defekt, der har givet sig udslag i ufuldstændig dispensering. I lyset af de mange ændringer, der har fundet sted i fremstillingsprocessen efterfølgende, og de mange faktorer, der kan have bidraget til de identificerede kvalitetsproblemer, fandt CVMP imidlertid, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør fremlægge yderligere dokumentation til bekræftelse af hovedårsagen til den ufuldstændige tabletdispensering.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog flere korrigerende og forebyggende foranstaltninger for at løse de konstaterede kvalitetsproblemer, og kun et lille antal af disse er blevet gennemført til dato. Udvalget fandt, at den forelagte dokumentation ikke er tilstrækkelig til at påvise, at disse korrigerende og forebyggende foranstaltninger er egnede til at løse de konstaterede kvalitetsproblemer, og bemærkede, at partier, der er fremstillet efter gennemførelsen af nogle af disse korrigerende og forebyggende foranstaltninger, har været genstand for lægemiddelovervågningsrapporter. Desuden vil gennemførelsen af de foreslåede korrigerende og forebyggende foranstaltninger kræve yderligere vurdering under en ændringsprocedure. Da de resterende korrigerende og forebyggende foranstaltninger endnu ikke er gennemført, fandt CVMP det ikke muligt at drage nogen konklusion om, hvorvidt de er tilstrækkelige til at sikre, at der vil blive fremstillet partier af passende kvalitet.

Alle partier, hvor der er indberettet bivirkninger, har bestået alle procesinterne kontroller og frigivelsestests for det færdige produkt. Dette viser, at de eksisterende kontroller ikke er tilstrækkelige til at sikre konsistensen af vigtige produktkvalitetssegenskaber, der igen sikrer, at veterinærlægemidlet har en tilfredsstillende og konsistent ydeevne ved klinisk anvendelse.

Med de nuværende procesinterne kontroller og produktspecifikationer finder der ikke en tilstrækkelig udskillelse sted, og der er i øjeblikket ingen tilgængelige test, der kan påvise effektiviteten af korrigerende og forebyggende foranstaltninger eller skelne mellem partier af acceptabel og uacceptabel kvalitet, når det kommer til tabletdispensering *in vivo*. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om midlertidigt at anvende en uvalideret test uden fastlagte testbetingelser

og godkendelseskriterier, indtil der er udviklet og valideret en udskillelsesmetode for det færdige produkt, anses ikke for egnet til at bekræfte, at partier vil være af acceptabel kvalitet.

Desuden er andre afbødende foranstaltninger for at mindske forekomsten af regurgitation og forbedre sporbarheden også udestående.

2. Sikkerhedsaspekter

Det aktive stof i Kexxtone (monensin) er giftigt for hunde. De mest almindelige virkninger af monensin hos hunde er anoreksi, opkastning, muskelsvaghed, ataksi, progressiv parese/paralyse, tilbøjelighed til at blive liggende, arytmier, krampeanfald og død. Den nøjagtige toksicitetsmekanisme hos hunde kendes ikke.

Regurgitation af bolusser indeholdende monensin-tabletter, som følge af denne kvalitetsdefekt, udgør en øget risiko for forgiftning for ikke-målarter (især hunde). Denne øgede risiko synes at blive underbygget af det øgede antal indberetninger om bivirkninger (herunder dødsfald) hos hunde i 2023/2024 (baseret på data warehouse-data) forbundet med hundes eksponering for regurgiterede Kexxtone-indlæg.

Gennemgang

I august 2022 indberettede indehaveren af markedsføringstilladelsen et signal til lægemiddelovervågningsdatabasen, herunder 21 tilfælde (med dødelig udgang) hos hunde i perioden 1. august 2020 til 15. juni 2022. I denne periode var de kliniske tegn for hunde forhøjede levertal, parese og kollaps. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at overvågningen af hundes eksponering burde fortsætte.

Det seneste signal indberettet til lægemiddelovervågningsdatabasen er fra den 31. januar 2024, men hundes eksponering blev ikke nævnt. Imidlertid er der indberettet 54 nye tilfælde af forgiftning hos hunde mellem januar 2023 og marts 2024 (heraf 47 i 2023) ifølge en data warehouse-analyse. Af disse tilfælde fra 2023 og de første måneder af 2024 fremgik det, at hundene havde ædt en ukendt mængde monensin, og at 40 af hundene var døde.

CVMP bemærkede de eksisterende risikobegrænsende foranstaltninger: advarsler i produktresuméet og indlægssedlen, uddannelsesprogrammer og -materiale for dyrlæger og landbrugere i EU-landene, en beskrivelse af det aktive stof monensin påtrykt indlægget, løbende forbedring og forvaltning af indlæggets udformning og egenskaber for at minimere regurgitation ved svigt af indlægget, aktiv udvikling af en udskillelsesmetode for det færdige produkt for at sikre en passende tabletdispensering *in vivo* og derved minimere den potentielle eksponering af ikke-målarter. Trods disse foranstaltninger har der imidlertid været en stigning i antallet af indberettede tilfælde af bivirkninger hos hunde i 2023, og denne stigning fortsætter i 2024.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen var af den opfattelse, at lægemiddelovervågningsdata indikerer, at det øgede antal indberetninger om regurgitation hænger sammen med stigningen i antallet af indberetninger om kvalitetsfejl relateret til ufuldstændig tabletdispensering, men ikke afspejler en faktisk stigning i antallet af tilfælde af regurgitation. Derfor er risikoen for hunde ikke øget som følge af ufuldstændig tabletdispensering.

Som supplement til de allerede eksisterende risikobegrænsende foranstaltninger foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at øge advarslerne på produktemballagen vedrørende eksponering af ikke-målarter, at påtrykke en yderligere advarsel vedrørende hunde på hver sprøjtecylinder og at undersøge muligheden for at inkorporere et bitterstof i kapslen for at afskrække ikke-målarter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden en supplerende EU-dækkende

oplysningskampagne om bortskaffelse af sprøjtecylindere og undgåelse af eksponering af ikke-målarter, og om bedriftsrelaterede farer generelt.

Resumé og konklusioner

CVMP fandt, at sammenhængen mellem regurgiterede indlæg med ufuldstændig tabletdispensering og det øgede antal indberetninger om bivirkninger hos ikke-målarter (hunde), efter kvalitetsdefekten blev registreret, tydede på en øget risiko for forgiftning hos andre dyr end målartern.

Påstanden fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om, at der ikke er nogen øget risiko for ikke-målarter, stemmer ikke overens med de foreliggende lægemiddelovervågningsdata. Ifølge oplysningerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen synes antallet af indberetninger om regurgitation eller forskydning af implantatet forbundet med ufuldstændig tabletdispensering (dvs. bolusser indeholdende monensin-tabletter efter 95 dage) faktisk at være steget i løbet af 2023. Selv om det blev godtaget, at den samlede hyppighed af regurgitation af bolusser ikke er steget (men at indberetningen af dem er, på grund af tilstedeværelsen af monensin-tabletter), blev det vurderet, at risikoen for ikke-målarter som følge af denne kvalitetsdefekt er øget på grund af det højere antal indberettede tilfælde af regurgiterede bolusser indeholdende monensin-tabletter.

Selv om indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede at have foretaget visse justeringer af fremstillingsparametrene for at afhjælpe de kvalitetsdefekter, der er konstateret, og gennemført disse justeringer efter marts 2022, bemærkede udvalget, at indberetningen af tilfælde af forgiftning (herunder med dødelig udgang) hos hunde tog til i 2023 og fortsætter i 2024 og vedrører partier, der er fremstillet efter marts 2022, hvilket tyder på, at der fortsat er en øget risiko for ikke-målarter på trods af de risikobegrænsende foranstaltninger, der hidtil er gennemført.

CVMP bemærkede også, at de allerede gennemførte foranstaltninger til at minimere eksponeringen af ikke-målarter for Kexxtone ikke på tilfredsstillende vis har kunnet imødegå risikoen for bivirkninger hos ikke-målartern hunde. Hvad angår forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at supplere de eksisterende risikoafhængende advarsler på lægemidlets emballage vedrørende eksponering af ikke-målarter og om at påtrykke en yderligere advarsel på hver sprøjtecylinder, vurderer CVMP, at de ikke ville være tilstrækkelige til at imødegå den øgede risiko, som er forbundet med regurgiterede bolusser indeholdende monensin-tabletter. Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om eventuelt at inkorporere et bitterstof i indlægget er værd at følge op på, men da dette endnu kun undersøges, kan det ikke på nuværende tidspunkt betragtes som en hensigtsmæssig foranstaltning til at imødegå de identificerede risici for ikke-målarter.

3. Aspekter vedrørende effektiv virkning

De identificerede kvalitetsproblemer, der er beskrevet ovenfor, har ført til regurgitation af indlægget, mens det stadig indeholder monensin-tabletter. Det betyder, at de behandlede dyr ikke modtager hele mængden af monensin i det tilsigtede tidsrum – altså at doseringen er suboptimal.

Veterinærlægemidlets effektive virkning drages således i tvivl. Indberetninger om manglende effektiv virkning er blevet modtaget i forbindelse med lægemiddelovervågningen.

Gennemgang

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indberettede et signal til lægemiddelovervågningsdatabasen den 31. januar 2024 som led i vurderingen af tegn på "manglende effektiv virkning" og "regurgitation" relateret til tilfælde forbundet med ufuldstændig dispensering af monensin-tabletter fra indlægget. Indberetninger om "forskydning af implantat" er også medtaget.

Indberetningen omfattede de tilfælde, der blev indberettet i EudraVigilance Veterinary i løbet af 2023, samt det kumulative antal tilfælde siden den første markedsføring af veterinærlægemidlet. Fra den 1.

januar til den 31. december 2023 blev der indberettet 81 tilfælde af "manglende effektiv virkning", 493 tilfælde af "forskydning af implantat" (hvoraf 326 var forbundet med ufuldstændig tabletdispensering) og 338 tilfælde af "regurgitation" (hvoraf 236 var forbundet med ufuldstændig tabletdispensering). Disse indberetninger for 2023 udgør henholdsvis 65 %, 78 % og 82 % af alle indberetninger for de respektive tegn, der er registreret til dato, hvilket tyder på en markant stigning i forekomsten af sådanne indberetninger i 2023 sammenlignet med tidligere år.

Under den 8. PSUR-vurdering i 2021 drøftede indehaveren af markedsføringstilladelsen udskiftningen af indlægs materialet med et høj-STB-materiale. Denne ændring skyldtes, at leverandøren indstillede fremstillingen af polypropylen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte imidlertid, at der kunne forventes færre vingebrud og dermed færre regurgitationer, og forpligtede sig til at vurdere virkningen af denne ændring ved fortsat at overvåge indberetninger om regurgitation. Da regurgiterede bolusser (med ufuldstændig tabletdispensering) er blevet indberettet som værende forbundet med denne kvalitetsdefekt, var det uklart, hvilken indvirkning (om nogen) ændringen i indlæggets materiale har haft, eller i hvilket omfang beskadigede vinger bidrager til regurgitation af bolusser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev derfor anmodet om at fremlægge en opdatering om dette spørgsmål i forbindelse med den mundtlige redegørelse på CVMP's møde i april 2024. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede, at ændringen til et høj-STB-materiale ikke korrelerede med produktdefekt- og/eller regurgitationshændelser som overvåget siden gennemførelsen i 2020.

Grundet arten af dette veterinærlægemiddel, dvs. et indlæg med kontinuert frigivelse, giver manglende frigivelse af det aktive stof som tilsigtet over en periode på ca. 95 dage anledning til betænkeligheder med hensyn til, om de behandlede dyr får den nødvendige dosis monensin. Sammenhængen mellem regurgiterede indlæg med ufuldstændig tabletdispensering og et øget antal indberetninger om "manglende effektiv virkning" siden 2021 tyder på en øget risiko for ufuldstændig og suboptimal dosisadministration. Derved drages veterinærlægemidlets effektive virkning ved den påtænkte anvendelse i tvivl. Efter at have administreret veterinærlægemidlet vil brugerne forvente, at produktet forbliver *in situ* og leverer monensin til det behandlede dyr i ca. 95 dage, hvilket nedsætter incidensen af ketose hos peri-fødende malkekøer/kvier, der forventes at udvikle ketose. Ufuldstændig dispensering af monensin som følge af regurgitation af bolusser indeholdende monensin-tabletter, udgør i sagens natur en risiko for de behandlede dyr med hensyn til suboptimal/ufuldstændig dosering.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at selv om der var indberettet en række tilfælde af formodet manglende effektiv virkning, indeholdt kun få af disse tilstrækkelige oplysninger til at bekræfte, at klinisk ketose havde udviklet sig hos behandlede dyr, og mange indberetninger baserede sig på, at den manglende virkning skyldtes tilstedeværelsen af monensin-tabletter i regurgiterede bolusser. Idet det erkendes, at lægemiddelovervågningsrapporter måske ikke altid indeholder tilstrækkelige oplysninger til at belyse, om den indberettede "manglende effektive virkning" er blevet bekræftet i praksis, forholder det sig ikke desto mindre sådan, at når bolussen regurgiteres, mens den stadig indeholder monensin-tabletter, er den påtænkte dosis ikke blevet leveret til det behandlede dyr, og den mængde monensin, der gives til det behandlede dyr, er derfor mindre end den dosis, hvorudfra effektiv virkning blev påvist, da markedsføringstilladelsen blev udstedt. Under disse omstændigheder kan veterinærlægemidlets effektive virkning ikke tages for givet.

Som svar på de spørgsmål, der blev stillet i forbindelse med undersøgelsen af denne kvalitetsdefekt, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende oplysninger:

2023	Jan.-mar.		Apr.-juni		Juli-sep.		Okt.-dec.		Jan.-dec.	
TEGN	Antal tilfælde	Ufuldstændig dispensering	Antal tilfælde	Ufuldstændig dispensering	Antal tilfælde	Ufuldstændig dispensering	Antal tilfælde	Ufuldstændig dispensering	Antal tilfælde	Ufuldstændig dispensering
Regurgitation	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Forskydning af implantat	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitation eller forskydning af implantat	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Produktdefekt*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Som indsendt i IRIS		63		77		87		112		339

*Ingen tilfælde indkodet som "produktdefekt" uden andre tegn "forskydning af implantat" eller "regurgitation"

Denne tabel viser tilfælde af "regurgitation", "forskydning af implantat" og "produktdefekt" i relation til ufuldstændig tabletdosering i 2023, fordelt på kvartaler. Det ses tydeligt, at en stor del af de tilfælde, der blev indberettet i 2023 med ovennævnte tegn, også godtgør problemer med produktfrigivelsen.

Resumé og konklusion

I betragtning af stigningen i antallet af indberetninger i forbindelse med lægemiddelovervågningen, der understøtter den manglende effektive virkning ved Kexxtone, siden kvalitetsdefekten blev indberettet, og den betydelige stigning i tilfælde af regurgitation af bolusser med ufuldstændig tabletdispensering i 2023 (som fortsætter i 2024), konkluderede CVMP, at der er alvorlige betænkeligheder med hensyn til den effektive virkning af dette veterinærlægemiddel.

CVMP fandt, at manglende frigivelse af hele den tilsigtede dosis monensin i den forventede doseringsperiode (ca. 95 dage) sætter spørgsmålstejn ved veterinærlægemidlets effektive virkning. Udvalget konkluderede også, at da indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke kan garantere, at de identificerede kvalitetsproblemer ikke berører de partier af Kexxtone, der i øjeblikket er på markedet, er den effektive virkning af disse partier draget i tvivl.

Vurdering af benefit/risk-forhold

Under denne procedure blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at præcisere, om benefit/risk-forholdet for Kexxtone fortsat er positivt, og om de partier, der er eller vil blive markedsført, kan anses for at udgøre en risiko for dyrs sundhed eller miljøet.

Under den mundtlige redegørelse i april 2024 påpegede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at Kexxtone er det eneste markedsførte veterinærlægemiddel, der specifikt er indiceret til nedsættelse af incidensen af ketose. Udvalget mente imidlertid, at der findes andre foranstaltninger til forebyggelse af ketose, såsom at sikre et godt foderindtag og en god kost, der sikrer de nødvendige næringsstoffer i

den sene goldperiode eller umiddelbart efter kælvning. Der findes også alternativer på markedet til både forebyggelse og behandling af ketose hos køer.

Det er desuden vigtigt at bemærke, at EMA's SPOC-arbejdsgruppe vedrørende mangel på lægemidler vurderede kritikaliteten af den potentielle mangel på Kexxtone i Den Europæiske Union. Selv om ikke alle nationale kompetente myndigheder i EU/EØS på området for veterinærlægemidler er repræsenteret i SPOC-arbejdsgruppen (21 nationale kompetente myndigheder), reagerede 15 nationale kompetente myndigheder på undersøgelsen, og ingen af dem anså en mangel på dette veterinærlægemiddel for at være kritisk. De pegede desuden på, at der findes alternativer til håndtering af ketose hos kreaturer. På baggrund af den modtagne feedback blev det vurderet, at der ikke ville være nogen alvorlige konsekvenser for EU/EØS-medlemsstaterne, hvis der skulle opstå mangel på Kexxtone.

Efter at have gennemgået alle de præciseringer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, som er beskrevet i ovenstående afsnit, konkluderede CVMP, at de identificerede kvalitetsproblemer giver anledning til spørgsmål om den effektive virkning af Kexxtone, idet de hæmmer de behandlede kreaturers evne til at modtage den dosis af monensin, hvorudfra effektiv virkning blev påvist, da markedsføringstilladelsen blev udstedt. Desuden har disse kvalitetsproblemer ført til eksponering af ikke-målarter for det aktive stof monensin, hvilket igen har ført til toksicitet og dødelig udgang hos hunde. Samlet set konkluderede CVMP, at benefit/risk-forholdet for Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer ikke længere er positivt, før de rejste betænkeligheder som følge af de identificerede kvalitetsproblemer er blevet løst på tilfredsstillende vis.

Det er vigtigt at bemærke, at CVMP i forbindelse med denne procedure nøje overvejede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om kun at tilbagekalde partier fremstillet mellem juli 2021 og marts 2022, men konkluderede, at dette ville være utilstrækkeligt af følgende årsager:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at gennemførelsen af ændringen i fremstillingsprocessen for det aktive stof i maj 2021 er hovedårsagen til den ufuldstændige tabletdispensering. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen har ret med hensyn til hovedårsagen, kan der ikke være tillid til kvaliteten af de frigivne partier, før ændringen er omgjort.
- De ændringer i fremstillingsprocessen, der blev indført for det færdige produkt i marts 2022 og november 2023, var ikke tilstrækkelige til at afhjælpe problemet med ufuldstændig dispensering. Dette bekræftes yderligere af, at mindst 24 partier fremstillet mellem marts og august 2022 er indblandet i lignende indberettede bivirkninger.

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger –

- CVMP vurderede den procedure, der er indledt i henhold til artikel 130, stk. 4, i forordning (EU) 2019/6 for Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer (monensin).
- CVMP bemærkede, at de konstaterede kvalitetsproblemer for Kexxtone fører til regurgitation af indlægget, mens det stadig indeholder monensin-tabletter.
- CVMP gennemgik samtlige tilgængelige data, herunder data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt skriftligt og i forbindelse med den mundtlige redegørelse, om kvalitetsmanglerne ved Kexxtone, om den potentielle manglende effektive virkning hos kreaturer, om bivirkninger hos ikke-målartern hunde og om det overordnede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlet.

- CVMP bemærkede, at der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen valideret metode, hvorved der kan skelnes mellem partier af acceptabel og uacceptabel kvalitet med hensyn til tabletdispensering *in vivo*.
- CVMP bemærkede, at selv om visse korrigerende og forebyggende foranstaltninger er blevet gennemført i fremstillingsprocessen, er effektiviteten af disse foranstaltninger med hensyn til at afhjælpe den ufuldstændige tabletdispensering ikke blevet tilstrækkeligt påvist og er ikke bekræftet set i lyset af de fortsatte lægemiddelovervågningsrapporter for partier, der er fremstillet efter gennemførelsen af disse foranstaltninger.
- CVMP bemærkede desuden, at indehaveren af markedsføringstilladelsen endnu ikke har indledt ændringsprocedurer for at gennemføre nogle af de identificerede korrigerende og forebyggende foranstaltninger.
- CVMP fandt, at evidensen vedrørende risikoen for øget eksponering af ikke-mållarten hunde for regurgiterede indlæg, der stadig indeholder uopløste tabletter, gav anledning til alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Der indberettes fortsat alvorlige bivirkninger hos hunde, herunder med dødelig udgang. I 2023 blev der indberettet 31 dødsfald hos hunde, og i de første 3 måneder af 2024 blev der indberettet ni dødsfald hos hunde.
- CVMP noterede sig alle de risikobegrænsende foranstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, og konkluderede, at de allerede trufne foranstaltninger ikke på tilfredsstillende vis har kunnet imødegå risikoen for bivirkninger hos ikke-mållarten hunde, og at de foreslåede supplerende foranstaltninger mod denne risiko ikke straks kan gennemføres.
- CVMP bemærkede en stigning i antallet af indberetninger i forbindelse med lægemiddelovervågningen, der underbyggede den manglende effektive virkning ved Kexxtone, og et øget antal regurgiterede bolusser indeholdende monensin-tabletter. Svigt i den planlagte frigivelse af tabletterne fra indlægget til de behandlede kreaturer har en negativ indvirkning på de behandlede dyrs mulighed for at få den korrekte dosis monensin med hensyn til veterinærlægemidlets indikation og behandlingsperioden som fastsat i markedsføringstilladelsen. Derved drages veterinærlægemidlets effektive virkning i tvivl –

konkluderede CVMP, at benefit/risk-forholdet for Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer ikke længere er positivt, før de rejste betænkeligheder som følge af de konstaterede kvalitetsproblemer er blevet imødekommet på tilfredsstillende vis.

CVMP anbefalede derfor suspendering af markedsføringstilladelsen for Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Som en forholdsregel til forebyggelse af yderligere eksponering og dermed minimering af risikoen for yderligere alvorlige bivirkninger fandt CVMP desuden, at alle partier af dette veterinærlægemiddel, på baggrund af den skønnede mængde, der er til rådighed i distributionskæden, bør kaldes tilbage fra markedet på alle niveauer af distributionskæden – engros, detail og bruger (dyrlæger/landbrugere).

Endvidere anbefalede CVMP, at indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejder en emnespecifik kommunikationsplan og en direkte kommunikation mellem veterinærsundhedspersoner, for at informere dyrlæger og andre veterinærsundhedspersoner om suspenderingen af markedsføringstilladelsen. Dette er i overensstemmelse med vejledningen om god lægemiddelovervågningspraksis på veterinærområdet¹, og dokumenterne bør forelægges for CVMP til vedtagelse på CVMP's møde i maj 2024.

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))

For at suspenderingen af markedsføringstilladelsen for Kexxtone kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen på tilfredsstillende vis opfylde de betingelser, der er beskrevet nedenfor, og fremlægge solid videnskabelig evidens for et positivt benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlet.

Bilag II

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

For at suspenderingen af markedsføringstilladelsen for Kexxtone 32,4 g intraruminalt indlæg med kontinuert frigivelse til kreaturer kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge solid videnskabelig dokumentation for et positivt benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlet.

Følgende betingelser bør opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

1. Hovedårsagen til den ufuldstændige tabletdispensering bør fastsættes yderligere, og der bør træffes passende korrigerende og forebyggende foranstaltninger for at afhjælpe den. Disse bør mindst bør omfatte følgende:
 - a. udvikling af en udskillelsesmetode for frigivelse af det færdige produkt, hvorved der kan skelnes mellem partier af acceptabel og uacceptabel kvalitet med hensyn til tabletdispensering *in vivo*, og tilføjelse af denne nye test til specifikationen for frigivelse
 - b. gennemførelse af specifikke yderligere procesinterne kontroller af det aktive stof og granulatet inden tablettering og alle andre proceskontroller identificeret som afgørende for kontrollen af dispensering *in vivo*
 - c. definering af specifikke ændringer i granuleringsprocessen og justering af den procesinterne kontrol.
2. Der bør træffes passende foranstaltninger til at sikre, at sprøjtecyklindere fremover let kan identificeres, selv om begge vinger river sig løs.
3. Der bør udarbejdes en kommunikationsstrategi med henblik på at skabe øget bevidsthed om de risici, som regurgiterede bolusser indeholdende monensin-tabletter udgør for ikke-målarter.

Det anbefales, at markedsføringstilladelsen suspenderes, indtil alle betingelserne er opfyldt på tilfredsstillende vis. Der bør indgives en eller flere relevante ansøgninger om ændring for ovennævnte betingelser – hvor det er nødvendigt.