

Prilog I.
Znanstveni zaključci i razlozi za suspenziju odobrenja za stavljanje u promet

Opći sažetak znanstvene procjene za Kexxtone 32,4 g intraruminalnu napravu za kontinuirano oslobađanje za goveda

1. Uvod

Kexxtone 32,4 g intraruminalna naprava za kontinuirano oslobađanje za goveda (dalje u tekstu „Kexxtone“) veterinarski je lijek koji sadrži djelatnu tvar monenzin. Odobren je 2013. centraliziranim postupkom i namijenjen je smanjenju incidencije ketoze u peripartalnom razdoblju kod mliječnih krava/junica za koje se očekuje da bi mogle razviti ketozu.

Kexxtone je formulacija monenzin natrija s kontroliranim oslobađanjem u obliku tablete koja se nalazi u polipropilenskoj napravi za isporuku lijeka. U plastičnom valjku naprave, koja ima ugrađena plastična krilca za zadržavanje, sadržano je dvanaest tableta. Ta vrsta pakiranja za goveda obično se naziva bolusom, a taj se izraz upotrebljava i u ovom dokumentu. Plastični valjak ima otvor kroz koji su tablete izložene vlažnosti u buragu. Nakon što dospiju u burag, tablete apsorbiraju vodu kroz taj otvor, pri čemu nastaje meki gel koji se zatim istiskuje kroz otvor djelovanjem opruge koja osigurava potiskivanje tableta kroz otvor kako bi se postiglo kontinuirano oslobađanje tijekom „razdoblja isporuke“. Naprava je osmišljena tako da se zadrži u buragu barem tijekom razdoblja isporuke lijeka, koje traje približno 95 dana. Međutim, ako se krilca odvoje od valjka u buragu, može doći do regurgitacije naprave.

Nakon što su utvrđeni nedostaci u pogledu kakvoće veterinarskog lijeka Kexxtone zbog kojih je došlo do pojava regurgitacije naprave dok je još sadržavala tablete monenzina, kao i porasta broja štetnih događaja povezanih s ovim veterinarskim lijekom koji su prijavljeni kod neciljnih vrsta (pasa), pokrenut je postupak za utvrđivanje neispravnosti u kakvoći. U okviru tog postupka izneseni su sljedeći razlozi za zabrinutost:

- a) Neuspjelo planirano oslobađanje tableta iz naprave u tijelima liječenih životinja izaziva sumnju u to primaju li liječene životinje odgovarajuću dozu. Neoptimalno doziranje može pak dovesti u pitanje djelotvornost veterinarskog lijeka. U okviru farmakovigilancije zaprimljene su prijave o nedostatnoj djelotvornosti.
- b) Regurgitacija naprave koje još sadržavaju tablete monenzina može dovesti do izloženosti drugih životinjskih vrsta ovom veterinarskom lijeku. Tijekom 2023. prijavljen je 31 smrtni slučaj u pasa, a svi su bili povezani s izlaganjem pasa regurgitiranim napravama Kexxtone.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet veterinarskog lijeka Kexxtone tvrdio je da su problemi u pogledu kakvoće ograničeni na određene serije proizvedene u „žarišnom razdoblju“ (srpanj – studeni 2021.) te je naveo da je povukao 57 serija iz tog razdoblja. Međutim, nije poznato koliko je serija proizvedenih u tom razdoblju stavljeno u promet, kao ni razlog zbog kojeg je nositelj odobrenja odlučio povući samo serije proizvedene u tom razdoblju unatoč činjenici da su sve serije tehnički bile u skladu sa specifikacijama utvrđenima u odobrenju za stavljanje u promet.

Nadalje, nositelj odobrenja izvršio je određene prilagodbe proizvodnih parametara gotovog lijeka unutar raspona odobrenih u validaciji postupka, koje su provedene u ožujku 2022. i studenome 2023., kako bi se otklonile utvrđene neispravnosti u kakvoći (neuspjelo planirano oslobađanje tableta monenzina iz naprave). Stoga nositelj odobrenja za te izmjene nije podnio nikakav zahtjev za izmjenu metoda proizvodnje i kontrole ili postojećih specifikacija.

Serije koje nisu proizvedene tijekom žarišnog razdoblja obuhvaćene su prijavama štetnih događaja povezanih s neispravnostima u kakvoći. Nadalje, broj prijavljenih štetnih događaja (povezanih s „regurgitacijom“, „pomicanjem implantata“, „nedostatnom djelotvornošću“ ili „neispravnošću veterinarskog lijeka“) povećao se tijekom 2023., a taj se trend nastavio tijekom prvih mjeseci 2024.

Na temelju svega navedenog, Europska komisija (EK) zaključila je kako nije vjerojatno da se prilagodbama proizvodnog postupka uvedenima u ožujku 2022. i studenome 2023. moglo na zadovoljavajući način otkloniti utvrđene probleme u pogledu kakvoće.

Stoga je 14. ožujka 2024. Europska komisija podnijela Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) zahtjev za pokretanje postupka u skladu s člankom 130. stavkom 4. Uredbe (EU) 2019/6 za centralizirano odobreni veterinarski lijek Kexxtone 32,4 g intraruminalnu napravu za kontinuirano oslobađanje za goveda.

Od CVMP-a je zatraženo davanje znanstvenog mišljenja o sljedećim pitanjima:

- je li omjer koristi i rizika za Kexxtone i dalje pozitivan, uzimajući u obzir trenutačne uvjete odobrenja za stavljanje u promet, uključujući aspekte proizvodnje i kontrole sadržane u dokumentaciji;
- predstavljaju li serije veterinarskog lijeka Kexxtone koje su stavljene u promet rizik za zdravlje životinja ili okoliš te treba li stoga nositelju odobrenja naložiti povlačenje tih serija;
- treba li nositelj odobrenja provesti posebne mjere/radnje kako bi se osigurao pozitivan omjer koristi i rizika za Kexxtone. Ako je odgovor potvrđan, potrebno je utvrditi te mjere/radnje.

Nositelj odobrenja je 29. ožujka 2024. obavijestio Agenciju da je, nakon postupka u kojem se to pitanje prvobitno ocjenjivalo u okviru neispravnosti u kakvoći te u očekivanju ishoda postupka iz članka 130. stavka 4., proaktivno obustavio stavljanje veterinarskog lijeka Kexxtone u promet u EU-u.

U okviru postupka iz članka 130. stavka 4. nositelj odobrenja pozvan je 16. travnja 2024. da iznese usmeno obrazloženje CVMP-u. CVMP je razmotrio sve dostupne podatke koje je nositelj odobrenja dostavio u pisanom obliku i usmenom obrazloženju. Sažetak najvažnijih informacija iznesen je u nastavku.

2. Znanstvena procjena

Neispravnosti u kakvoći veterinarskog lijeka Kexxtone prouzročile su pojave regurgitacije naprave koja je još sadržavala tablete monenzina. Takvi događaji izazivaju zabrinutost u pogledu djelotvornosti u goveda kao ciljne vrste, kao i izloženosti drugih životinjskih vrsta tom veterinarskom lijeku (prijavljeni su štetni događaji u pasa koji nisu ciljna vrsta).

1. Aspekti kakvoće

Nositelj odobrenja pokrenuo je istragu usmjerenu na kakvoću serija proizvedenih u razdoblju od srpnja do studenoga 2021. te je potvrdio da je utvrdio potencijalni temeljni uzrok, a to su promjene u načinu proizvodnje.

Nositelj odobrenja izvršio je određene prilagodbe proizvodnih parametara kako bi se otklonile utvrđene neispravnosti u kakvoći. Konkretno, u ožujku 2022. uvedena je promjena u rutinskoj proizvodnji gotovog lijeka, a dodatna promjena uvedena je u studenome 2023. Obje su promjene opisane u nastavku.

Međutim, unatoč uvođenju tih promjena postupka, serije proizvedene nakon ožujka 2022. također su bile povezane s prijavljenim štetnim događajima. Stoga dosad uvedene promjene nisu bile djelotvorne te je nositelj odobrenja u kontekstu ovog postupka predložio niz dodatnih korektivnih i preventivnih mjera koje će zahtijevati izmjene odobrenja za stavljanje u promet, ali one još nisu provedene. To su:

- evidentiranje konkretnih izmjena postupka granulacije;

- provođenje posebnih dodatnih kontrola u postupku proizvodnje aktivne tvari i granula prije tabletiranja;
- vraćanje na prethodni postupak proizvodnje djelatne tvari ukidanjem dviju promjena uvedenih u postupku proizvodnje djelatne tvari. Nositelj odobrenja utvrdio je da je jedna od tih promjena temeljni uzrok nepotpune isporuke tableta *in-vivo*;
- navođenje reljefnog broja na vrh valjka kako bi se poboljšala sljedivost i omogućila identifikacija serije regurgitiranog valjka u nedostatku njegovih krilaca;
- poboljšanje dizajna valjka i krilaca kako bi se smanjio broj slučajeva regurgitacije;
- razvijanje metode razlikovanja gotovih lijekova kako bi se mogle razlikovati serije prihvatljive kakvoće od onih neprihvatljive kakvoće.

Rasprava

U kontekstu postupka nositelj odobrenja naveo je da jednu od promjena uvedenih u postupku proizvodnje djelatne tvari u svibnju 2021. smatra temeljnim uzrokom neispravnosti veterinarskog lijeka, odnosno nepotpune isporuke tableta („utvrđeni problem u pogledu kakvoće“). Prema navodima nositelja odobrenja, ta je promjena dovela do pomaka u postupcima mikronizacije i granulacije veterinarskog lijeka Kexxtone.

U ožujku 2022. uvedene su promjene u postavkama opreme za granulatore. U studenome 2023. uvedena je još jedna promjena u postupku granulacije. Te promjene nisu dostavljene u obliku izmjena odobrenja za stavljanje u promet jer je nositelj odobrenja smatrao da su one unutar odobrenih raspona za veterinarski lijek u skladu s odobrenom validacijom postupka.

Prema riječima nositelja odobrenja, praćenjem postupka prije i nakon promjene uvedene u postupku granulacije u studenome 2023. uočene su promjene u granulama kojima se, prema mišljenju nositelja odobrenja, poboljšava njihova kakvoća i osigurava odgovarajuća isporuka ovog veterinarskog lijeka *in vivo*. Dodatna kontrola tijekom postupka proizvodnje, koja treba uključivati specifikaciju za granule, jedna je od korektivnih i preventivnih mjera koje je predložio nositelj odobrenja.

Pokazalo se da gel-ekstruzijskim testom koji je obuhvaćen specifikacijom oslobađanja za Kexxtone nije moguće razlikovati serije s prihvatljivom isporukom tableta *in vivo* od onih s neprihvatljivom isporukom. Tijekom usmenog obrazloženja nositelj odobrenja obvezao se će razviti odgovarajuću metodu za gotove lijekove kako bi se omogućilo razlikovanje serija prihvatljive kakvoće od onih neprihvatljive kakvoće. Taj je test trenutačno u fazi razvoja, a nositelj odobrenja nije mogao navesti točan vremenski okvir njegova dovršetka. Dok se ta metoda ne razvije i potvrdi, nositelj odobrenja predložio je primjenu drugog testa za predviđanje prihvatljive isporuke tableta koja se upotrebljavala tijekom razvoja veterinarskog lijeka i tijekom uvođenja promjena u proizvodnji. Međutim, metoda nije odobrena u sklopu odobrenja za stavljanje u promet, nije potvrđena i nisu utvrđeni kriteriji prihvatljivost. Ta se metoda primjenjuje samo u poredbene svrhe.

Nositelj odobrenja obvezao se i da će dostaviti izmjenu dodatnih graničnih vrijednosti kontrola u postupku proizvodnje djelatne tvari i granula.

Za predloženu korektivnu i preventivnu mjeru za poboljšanje sljedivosti veterinarskog lijeka na terenu u slučaju regurgitacije očekuje se uvođenje sustava označivanja valjka naprave kako bi se informacije sačuvale čak i ako se oba krilca odvoje. Nositelj odobrenja predložio je podnošenje zahtjeva za izmjenu.

Predložena korektivna i preventivna mjera za poboljšanje dizajna krilca kako bi se povećala njegova trajnost predložena je kao mjera za smanjenje učestalosti regurgitacije. Nositelj odobrenja predložio je podnošenje zahtjeva za izmjenu.

Tijekom usmenog obrazloženja nositelj odobrenja naveo je i da se namjerava odmah vratiti na prvobitni postupak proizvodnje djelatne tvari i ponovno odobriti postupak proizvodnje gotovog lijeka. Vremenski okvir za tu korektivnu i preventivnu mjeru nije poznat.

Sažetak i zaključci

U kontekstu ovog postupka nositelj odobrenja naveo je kako smatra da je jedna od promjena uvedenih u postupku proizvodnje djelatne tvari u svibnju 2021. temeljni uzrok neispravnosti ovog veterinarskog lijeka, odnosno nepotpune isporuke tablete. Međutim, uzimajući u obzir višestruke promjene u proizvodnom postupku do kojih je došlo nakon toga i više čimbenika koji su mogli doprinijeli utvrđenim problemima u pogledu kakvoće, CVMP je zaključio da nositelj odobrenja treba dostaviti dodatne dokaze kojima se potvrđuje temeljni uzrok nepotpune isporuke tableta.

Nositelj odobrenja predložio je nekoliko korektivnih i preventivnih mjera kako bi se otklonili utvrđeni problemi u pogledu kakvoće, a dosad su provedene tek malobrojne od tih mjera. Odbor je smatrao da dostavljeni dokazi nisu dostatni kako bi se pokazalo da se tim korektivnim i preventivnim mjerama mogu riješiti utvrđeni problemi u pogledu kakvoće te je napomenuo da su serije proizvedene nakon provedbe nekih od tih mjera bile predmet prijave u okviru farmakovigilancije. Nadalje, provedba predloženih korektivnih i preventivnih mjera zahtijevala bi dodatnu procjenu u okviru postupka izmjene. Budući da se preostale korektivne i preventivne mjere tek trebaju provesti, CVMP je smatrao da nije moguće donijeti zaključak o njihovoj sposobnosti da osiguraju proizvodnju serija odgovarajuće kakvoće.

Sve serije koje su bile predmet prijave štetnih događaja prošle su sve kontrole u postupku proizvodnje i ispitivanja oslobađanja gotovog lijeka. To pokazuje da postojeće kontrole nisu primjerene za osiguranje ujednačenosti važnih karakteristika kakvoće ovog veterinarskog lijeka kojima se osigurava njegovo zadovoljavajuće i ujednačeno djelovanje u kliničkoj primjeni.

Postojeće kontrole u postupku proizvodnje i specifikacije ovog veterinarskog lijeka nisu dovoljno razlikovne i trenutačno ne postoji ispitivanje koje će pokazati učinkovitost korektivnih i preventivnih mjera ili omogućiti razlikovanje serija prihvatljive kakvoće od onih neprihvatljive kakvoće s obzirom na isporuku tableta *in vivo*. Prijedlog nositelja odobrenja da se privremeno primjenjuje nepotvrđeni test, bez utvrđenih uvjeta ispitivanja i kriterija prihvatljivosti, dok se ne razvije i potvrdi razlikovna metoda za gotove lijekove, ne smatra se primjerenim da bi potvrdio kako će serije veterinarskog lijeka biti prihvatljive kakvoće.

Osim toga, još nisu uvedene ni druge mjere ublažavanja kako bi se smanjila pojava regurgitacije i poboljšala sljedivost.

2. Aspekti neškodljivosti

Djelatna tvar veterinarskog lijeka Kexxtone (monenzin) toksična je za pse. Najčešće nuspojave u pasa prouzročene monenzinom jesu anoreksija, povraćanje, slabost mišića, ataksija, progresivna pareza/paraliza, ležanje, aritmije, napadaji i smrt. Točan mehanizam toksičnosti u pasa nije poznat.

Regurgitacija bolusa koji sadržavaju tablete monenzina kao rezultat neispravnosti u kakvoći predstavlja povećan rizik od trovanja za neciljne vrste (posebno za pse). Povećani rizik potvrđen je većim brojem prijava štetnih događaja (uključujući i smrtne slučajeve) u pasa tijekom 2023. i 2024 (na temelju podataka u skladištu podataka), što je povezano s izlaganjem pasa regurgitiranim napravama za Kexxtone.

Rasprava

U kolovozu 2022. nositelj odobrenja dostavio je signal u bazu podataka o farmakovigilanciji, u kojem je prijavio 21 slučaj (uključujući 8 smrtnih slučajeva) u pasa u razdoblju od 1. kolovoza 2020. do 15. lipnja 2022. U tom su razdoblju klinički znakovi za pse bili povišene vrijednosti jetrenih enzima, pareza i kolaps. Zaključak nositelja odobrenja bio je da treba nastaviti pratiti izloženost pasa.

Najnoviji signal podnesen je u bazu podataka o farmakovigilanciji 31. siječnja 2024., ali nije navedena izloženost pasa. Međutim, prema analizi skladišta podataka, u razdoblju od siječnja 2023. do ožujka 2024. prijavljena su 54 nova slučaja trovanja pasa (od toga 47 u 2023.). U prijavama tih slučajeva, koje su zaprimljene tijekom 2023. i u prvim mjesecima 2024., navodi se da su psi progutali nepoznatu količinu monenzina, pri čemu je zabilježeno 40 smrtnih slučajeva u pasa.

CVMP je uzeo u obzir postojeće mjere za smanjenje rizika: upozorenja u sažetku opisa svojstava veterinarskog lijeka i uputi o veterinarskom lijeku; edukativne programe i materijale za veterinare i poljoprivrednike u državama članicama EU-a; reljefni naziv djelatne tvari monenzina na napravi; stalno poboljšanje i upravljanje dizajnom proizvoda i njegovim svojstvima kako bi se smanjila regurgitacija kao posljedica neispravnosti naprave; aktivno razvijanje razlikovne metode za gotovi lijek kako bi se osigurala odgovarajuća isporuka tableta *in vivo*, a time i svela na najmanju moguću mjeru eventualna izloženost neciljnih vrsta životinja. Međutim, unatoč tim mjerama, tijekom 2023. zabilježen je porast prijavljenih slučajeva štetnih događaja u pasa, koji se nastavlja i u 2024.

Nositelj odobrenja smatrao je da farmakovigilancijski podatci upućuju na to da je povećani broj prijava regurgitacije u korelaciji s porastom broja prijava neispravnosti u kakvoći, odnosno nepotpune isporuke tableta, ali da ne pokazuju stvarno povećanje stope regurgitacije te se stoga rizik za pse nije povećao zbog nepotpune isporuke tableta.

Kako bi se dopunile već postojeće mjere za smanjenje rizika, nositelj odobrenja predložio je povećanje upozorenja o izloženosti neciljnih vrsta na etiketama na pakiranju veterinarskog lijeka, stavljanje dodatnog reljefnog upozorenja za pse na svakom pojedinom valjku i ispitivanje mogućnosti dodavanja gorkog sastojka u kapsulu kako bi se neciljne vrste odvratilo od konzumacije. Nositelj odobrenja predložio je i dodatnu edukativnu kampanju na razini EU-a o zbrinjavanju valjaka i izbjegavanju izloženosti neciljnih vrsta te opasnostima na poljoprivrednim gospodarstvima općenito.

Sažetak i zaključci

CVMP je smatrao da korelacija između regurgitiranih naprava s nepotpuno isporučenim tabletama i povećanog broja prijava štetnih događaja kod neciljnih vrsta (pasa) otkad je zabilježena neispravnost u kakvoći upućuje na povećani rizik od trovanja za životinje koje nisu ciljna vrsta.

Tvrdnja nositelja odobrenja da ne postoji povećani rizik za neciljne vrste nije u skladu s dostupnim farmakovigilancijskim podacima. Naime, prema informacijama koje je dostavio nositelj odobrenja čini se da se tijekom 2023. povećao broj prijava regurgitacije ili pomicanja implantata, što je povezano s nepotpunom isporukom tableta (tj. bolusa koji sadržavaju tablete monenzina nakon 95 dana). Nadalje, čak i ako se prihvati tvrdnja da ukupna učestalost regurgitacija bolusa nije porasla (ali je porastao broj njihovih prijava, zbog prisutnosti tableta monenzina), smatra se da se rizik za neciljne vrste povećao kao posljedica te neispravnosti u kakvoći zbog povećanog broja prijavljenih regurgitacija bolusa koji sadržavaju tablete monenzina.

Odbor je napomenuo da, iako je nositelj odobrenja tvrdio da je proveo određene prilagodbe proizvodnih parametara kako bi uklonio utvrđene neispravnosti u kakvoći i proveo te prilagodbe u razdoblju nakon ožujka 2022., ostaje činjenica da se broj prijava trovanja pasa (uključujući i smrtno slučajeve) povećalo 2023. i nastavlja se 2024., pri čemu se prijave odnose na serije proizvedene

nakon ožujka 2022., što upućuje na zaključak da i dalje postoji povećani rizik za neciljne vrste, neovisno o mjerama za smanjenje rizika koje su dosad provedene.

CVMP je također napomenuo da se već provedenim mjerama za smanjenje izloženosti neciljnih vrsta veterinarskom lijeku Kexxtone nije uspjelo na zadovoljavajući način otkloniti rizik od štetnih događaja u neciljnih vrsta, tj. u pasa. Što se tiče prijedloga nositelja odobrenja da se postojeća upozorenja za smanjenje rizika na etiketama na pakiranju veterinarskog lijeka nadopune onima o izloženosti neciljnih vrsta i da se na svakom valjku nalazi dodatno reljefno upozorenje, CVMP je smatrao da se tim upozorenjima ne bi mogao na odgovarajući način otkloniti povećani rizik koji predstavljaju regurgitirani bolusi koji sadržavaju tablete monenzina. Prijedlog nositelja odobrenja da se ispita mogućnost dodavanja gorkog sastojka u veterinarski lijek smatra se vrijednim razmatranja. Međutim, s obzirom na to da se on tek ispituje, u ovom se trenutku ne može smatrati odgovarajućom mjerom za otklanjanje utvrđenih rizika za neciljne vrste.

3. Pitanja djelotvornosti

Utvrđeni problemi u pogledu kakvoće, kako su prethodno opisani, uzrokovali su regurgitaciju naprave koja je još sadržavala tablete monenzina. Zbog toga liječene životinje nisu primile cjelokupnu količinu monenzina u predviđenom trajanju, što znači da doziranje nije bilo optimalno. Kao posljedica toga, postavlja se pitanje djelotvornosti ovog veterinarskog lijeka. U okviru farmakovigilancije zaprimljene su prijave o nedostatnoj djelotvornosti.

Rasprava

Nositelj odobrenja prijavio je 31. siječnja 2024. signal u bazi podataka o farmakovigilanciji u kojem se procjenjuju znakovi „nedostatne djelotvornosti“ i „regurgitacije“ u slučajevima koji su povezani s nepotpunom isporukom tableta monenzina iz naprave. U obzir su uzete i prijave o „pomicanju implantata“.

Prijava signala obuhvaćala je slučajeve prijavljene u sustavu EudraVigilance Veterinary tijekom 2023. te kumulativni broj slučajeva od prvog stavljanja u promet ovog veterinarskog lijeka. Od 1. siječnja do 31. prosinca 2023. prijavljen je 81 slučaj „nedostatne djelotvornosti“, 493 slučaja „pomicanja implantata“ (od kojih je 326 bilo povezano s nepotpunom isporukom tableta) i 338 slučajeva „regurgitacije“ (od kojih je 236 bilo povezano s nepotpunom isporukom tableta). Prijave tijekom 2023. čine 65 %, 78 % odnosno 82 % svih prijava navedenih znakova koji su zabilježeni do danas, što upućuje na znatan porast učestalosti takvih prijava tijekom 2023. u odnosu na prethodne godine.

Za vrijeme procjene 8. periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-a) u 2021. nositelj odobrenja razmatrao je zamjenu materijala od kojeg je izrađena naprava drugim materijalom s višim stupnjem istezanja do loma (engl. *strain-to-break*). Do zamjene tog materijala došlo je zbog toga što je dobavljač prestao proizvoditi polipropilen. Nositelj odobrenja naveo je da se očekuje smanjenje broja lomova krilaca, a time i smanjenje učestalosti regurgitacije, te se obvezao procijeniti učinak te promjene daljnjim praćenjem prijava regurgitacije. S obzirom na to da se prijave regurgitacije bolusa (s nepotpunom isporukom tableta) povezuju s opisanom neispravnosću u kakvoći, (eventualan) učinak zamjene materijala od kojeg je naprava izrađena nije bio jasan, kao ni to u kojoj mjeri slomljena krilca doprinose regurgitaciji bolusa. Stoga je od nositelja odobrenja zatraženo da iznese najnovije informacije o tom pitanju u obliku usmenog obrazloženja na sastanku CVMP-a u travnju 2024. Nositelj odobrenja potvrdio je da uvođenje materijala s višim stupnjem istezanja do loma nije u korelaciji ni s jednim trendom neispravnosti u kakvoći veterinarskog lijeka i/ili pojavama regurgitacije, koji su praćeni od početka njegove primjene 2020.

Zbog prirode ovog veterinarskog lijeka, tj. naprave za kontinuirano oslobađanje djelatne tvari, neuspjelo oslobađanje djelatne tvari tijekom predviđenog razdoblja od približno 95 dana izaziva

zabrinutost u pogledu toga primaju li liječene životinje potrebnu dozu monenzina. Odnos između regurgitiranih naprava s nepotpuno isporučenim tabletama i povećanog broja prijava o „nedostatnoj djelotvornosti“ u razdoblju nakon 2021. upućuje na povećani rizik od nepotpune i neoptimalne primjene doze, što pak dovodi u pitanje djelotvornost veterinarskog lijeka za predviđenu uporabu. Nakon primjene veterinarskog lijeka korisnici očekuju da će proizvod ostati *in situ* i liječenoj životinji isporučivati monenzin tijekom otprilike 95 dana, čime će se smanjiti incidencija ketoze u peripartalnom razdoblju u mliječnim krava i junica za koje se očekuje da bi mogle razviti ketozu. Nepotpuna isporuka monenzina zbog regurgitacije bolusa koji još sadržavaju tablete monenzina sama po sebi predstavlja rizik za liječene životinje u smislu neoptimalne/nepotpune primjene doze.

Nositelj odobrenja smatrao je da, iako je prijavljen određen broj slučajeva sumnje na nedostatnu djelotvornost, samo mali broj prijava sadržavao je odgovarajuće informacije kojima se potvrđuje da se kod liječenih životinja razvila klinička ketoza te se u mnogim prijavama pretpostavljala nedostatna djelotvornost zbog prisutnosti tableta monenzina u regurgitiranim bolusima. Iako je točno da prijave u okviru farmakovigilancije ne sadržavaju uvijek dovoljno informacija da bi se moglo razumjeti je li prijavljena „nedostatna djelotvornost“ potvrđena u praksi, činjenica je da se, ako dođe do regurgitacije bolusa koji još uvijek sadržava tablete monenzina, predviđena doza ne isporučuje liječenoj životinji te je stoga količina monenzina koja se daje liječenoj životinji manja od doze na temelju koje je dokazana djelotvornost u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. U takvim se okolnostima ne može pretpostaviti da je veterinarski lijek djelotvoran.

Kao odgovor na pitanja postavljena tijekom istrage o ovoj neispravnosti u kakvoći, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je sljedeće informacije:

| 2023. | Siječanj-ožujak | | Travanj-lipanj | | Srpanj-rujan | | Listopad-prosinac | | Siječanj-prosinac | |
|--|-----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| | Broj slučajeva | Nepotpuna isporuka | Broj slučajeva | Nepotpuna isporuka | Broj slučajeva | Nepotpuna isporuka | Broj slučajeva | Nepotpuna isporuka | Broj slučajeva | Nepotpuna isporuka |
| Regurgitacija | 73 | 49 | 69 | 46 | 81 | 62 | 115 | 79 | 338 | 236 |
| Pomicanje implantata | 109 | 59 | 116 | 79 | 113 | 82 | 155 | 106 | 493 | 326 |
| Regurgitacija ili pomicanje implantata | 111 | 60 | 120 | 81 | 117 | 85 | 156 | 106 | 504 | 332 |
| Neispravnost lijeka* | 5 | 4 | 3 | 2 | 15 | 13 | 146 | 102 | 169 | 121 |
| Kako je podneseno u IRIS-u | | 63 | | 77 | | 87 | | 112 | | 339 |

* Nema slučajeva označenih kao „neispravnost lijeka“ bez drugih znakova „pomicanje implantata“ ili „regurgitacija“

U ovoj tablici prikazani su slučajevi „regurgitacije“, „pomicanja implantata“ i „neispravnosti lijeka“ povezani s problemom nepotpune isporuke tableta za 2023., podijeljeni prema tromjesečjima. Može se vidjeti da velik broj slučajeva prijavljenih tijekom 2023. s navedenim znakovima upućuje i na probleme s oslobađanjem veterinarskog lijeka.

Sažetak i zaključak

S obzirom na povećanje broja prijava u okviru farmakovigilancije, kojima se pokrepljuje nedostatna djelotvornost veterinarskog lijeka Kexxtone nakon što je prijavljena neispravnost u kakvoći, kao i znatno povećanje broja regurgitacija bolusa s nepotpunom isporukom tableta tijekom 2023. (a nastavlja se i u 2024.), CVMP je zaključio da postoje ozbiljni razlozi za zabrinutost u pogledu djelotvornosti ovog veterinarskog lijeka.

CVMP smatra da je zbog neuspjelog oslobađanja cjelokupne predviđene doze monenzina tijekom očekivanog razdoblja doziranja (otprilike 95 dana) dovedena u pitanje djelotvornost veterinarskog lijeka. Odbor je također zaključio da je, s obzirom na to da nositelj odobrenja ne može jamčiti da utvrđeni problemi u pogledu kakvoće nisu prisutni u serijama koje su trenutačno u prometu, dovedena u pitanje djelotvornost serija veterinarskog lijeka Kexxtone koje se trenutačno stavljaju u promet.

Procjena omjera koristi i rizika

U okviru ovog postupka od nositelja odobrenja zatraženo je da pojasni je li omjer koristi i rizika za Kexxtone i dalje pozitivan te može li se za serije koje se trenutačno stavljaju u promet i puštaju u promet smatrati da predstavljaju rizik za zdravlje životinja ili okoliš.

Tijekom usmenog obrazloženja, koje je dano u travnju 2024., nositelj odobrenja istaknuo je da je Kexxtone jedini veterinarski lijek u prometu izričito indiciran za smanjenje incidencije ketoze. Međutim, Odbor je smatrao da postoje i druge mjere za sprečavanje ketoze, kao što su osiguravanje dobrog unosa hrane i prehrana kojom se osiguravaju potrebne hranjive tvari pretkraj razdoblja suhostaja ili neposredno nakon teljenja. Na tržištu postoje i alternativni lijekovi za sprečavanje pojave i liječenje ketoze u krava.

Osim toga, važno je napomenuti da je Radna skupina za jedinstvenu kontaktnu točku u vezi s nestašicom lijekova (SPOC) pri EMA-i procijenila kritičnost eventualne nestašice veterinarskog lijeka Kexxtone u Europskoj uniji. Iako u Radnoj skupini za SPOC (koju čini 21 nacionalno nadležno tijelo) nisu zastupljena sva nacionalna nadležna tijela za veterinarske lijekove iz država članica EU-a/EGP-a, 15 nacionalnih nadležnih tijela odgovorilo je na anketu i nijedno od njih ne smatra da bi nestašica ovog veterinarskog lijeka bila kritična. Osim toga, naveli su dostupnost alternativnih veterinarskih lijekova za ketozu u goveda. Na temelju zaprimljenih povratnih informacija zaključeno je da nestašica veterinarskog lijeka Kexxtone ne bi imala kritične posljedice u državama članicama EU-a/EGP-a.

Nakon što je razmotrio sva pojašnjenja koja je dostavio nositelj odobrenja, kako je opisano u prethodnim odjeljcima, CVMP je zaključio da utvrđeni problemi u pogledu kakvoće negativno utječu na djelotvornost veterinarskog lijeka Kexxtone jer otežavaju isporuku liječenim govedima one doze monenzina na temelju koje je utvrđena djelotvornost u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Nadalje, ti problemi u pogledu kakvoće prouzročili su izloženost neciljnih vrsta djelatnoj tvari monenzin, što je pak dovelo do toksičnosti i smrtnih ishoda u pasa. CVMP je zaključio da omjer koristi i rizika od veterinarskog lijeka Kexxtone 32,4 g intraruminalne naprave za kontinuirano oslobađanje za goveda više nije pozitivan sve dok se na zadovoljavajući način ne otklone razlozi za zabrinutost istaknuti kao rezultat utvrđenih problema u pogledu kakvoće.

Važno je napomenuti da je CVMP u kontekstu ovog postupka s dužnom pažnjom razmotrio prijedlog nositelja odobrenja da se povuku samo serije ovog veterinarskog lijeka proizvedene u razdoblju između srpnja 2021. i ožujka 2022., ali je zaključio da to ne bi bilo dostatno iz sljedećih razloga:

- Nositelj odobrenja naveo je kao temeljni uzrok nepotpune isporuke tableta uvođenje promjene u postupku proizvodnje djelatne tvari u svibnju 2021. Ako je tvrdnja nositelja odobrenja o temeljnom

uzroku točna, ne bi bilo moguće pouzdati se u kakvoću serija koje se stavljaju u promet sve do trenutka dok se ne uspostavi prvobitno stanje koje je prethodilo promjeni.

- Promjene u proizvodnji gotovog lijeka uvedene u ožujku 2022. i studenome 2023. nisu bile dostatne kako bi se riješio problem nepotpune isporuke. To je dodatno potvrđeno činjenicom da se najmanje 24 serije proizvedene u razdoblju između ožujka i kolovoza 2022. povezuju sa sličnim prijavljenim štetnim događajima.

Razlozi za suspenziju odobrenja za stavljanje u promet

Budući da:

- CVMP je razmotrio postupak pokrenut u skladu s člankom 130. stavkom 4. Uredbe (EU) 2019/6 za Kexxtone 32,4 g intraruminalnu napravu za kontinuirano oslobađanje za goveda (monenzin).
- CVMP je naveo da su utvrđeni problemi u pogledu kakvoće za Kexxtone prouzročili pojave regurgitacije naprave koja je još sadržavala tablete monenzina.
- CVMP je pregledao sve dostupne podatke, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja u pisanom obliku i tijekom usmenog obrazloženja o nedostacima u pogledu kakvoće veteranskog lijeka Kexxtone, o njegovoj potencijalno nedostatnoj djelotvornosti u goveda, štetnim događajima u pasa, koji nisu ciljna vrsta, te o ukupnom omjeru koristi i rizika.
- CVMP je napomenuo da trenutačno ne postoji potvrđena metoda kojom se mogu razlikovati serije prihvatljive kakvoće od onih neprihvatljive kakvoće s obzirom na isporuku tableta *in vivo*.
- CVMP je napomenuo da, iako su u proizvodnom postupku provedene neke korektivne i preventivne mjere, učinkovitost tih mjera u rješavanju problema nepotpune isporuke tableta nije dokazana i potkrijepljena na odgovarajući način budući da se i dalje podnose prijave u okviru farmakovigilancije koje se odnose na serije proizvedene nakon uvođenja tih mjera.
- CVMP je također napomenuo da nositelj odobrenja još nije pokrenuo postupak izmjene radi uvođenja nekih od utvrđenih korektivnih i preventivnih mjera.
- CVMP je smatrao da dokazi o riziku od povećane izloženosti pasa, kao neciljne vrste, regurgitiranim napravama koje još sadržavaju neotopljene tablete izazivaju ozbiljnu zabrinutost u pogledu neškodljivosti. I dalje se prijavljuju ozbiljni štetni događaji u pasa, uključujući smrtno slučajeve. Tijekom 2023. prijavljen je 31 smrtni slučaj u pasa, a tijekom prva tri mjeseca 2024. prijavljeno ih je devet.
- CVMP je uzeo u obzir sve mjere za smanjenje rizika koje je predložio nositelj odobrenja i zaključio da se već provedenim mjerama nije uspjelo na zadovoljavajući način otkloniti rizik od štetnih događaja u pasa, koji nisu ciljna životinjska vrsta, i da se predložene dodatne mjere protiv tog rizika ne mogu odmah provesti.
- CVMP je naglasio porast broja prijava u okviru farmakovigilancije koje upućuju na nedostatnu djelotvornost veterinarskog lijeka Kexxtone i povećani broj slučajeva regurgitacije bolusa koji sadržavaju tablete monenzina. Neuspjelo predviđeno oslobađanje tableta iz naprave u liječena goveda negativno utječe na isporuku odgovarajuće doze monenzina liječenim životinjama, uzimajući u obzir indikaciju ovog veterinarskog lijeka i razdoblje liječenja kako je predviđeno u odobrenju za stavljanje veterinarskog lijeka u promet, čime se dovodi u pitanje njegova djelotvornost.

S obzirom na prethodno navedeno, CVMP je zaključio da, dok se na zadovoljavajući način ne otklone problemi istaknuti kao rezultat utvrđenih problema u pogledu kakvoće, omjer koristi i rizika od

veterinarskog lijeka Kexxtone 32,4 g intraruminalne naprave za kontinuirano oslobađanje za goveda više nije pozitivan.

Stoga je CVMP preporučio suspenziju odobrenja za stavljanje u promet veterinarskog lijeka Kexxtone (EU/2/12/145/001 – 003).

Osim toga, kao mjeru predostrožnosti za sprečavanje daljnje izloženosti, a time i minimiranje rizika od dodatnih ozbiljnih štetnih događaja, mišljenje je CVMP-a da bi, s obzirom na procijenjenu količinu veterinarskog lijeka koja je dostupna u distribucijskom lancu, sve serije veterinarskog lijeka trebalo povući s tržišta na svim razinama distribucijskog lanca – prometu na veliko, prometu na malo i među korisnicima (veterinarima/stočarima).

Nadalje, CVMP je preporučio da nositelj odobrenja predstavi komunikacijski plan o toj temi i izravnu obavijest za stručnjake u području zdravlja životinja koja će se distribuirati kako bi se veterinare i druge stručnjake za zdravlje životinja obavijestilo o suspenziji odobrenja za stavljanje u promet. To je u skladu sa smjernicama o dobroj veterinarskoj farmakovigilancijskoj praksi¹, a navedene dokumente treba dostaviti CVMP-u radi njihova usvajanja na sastanku CVMP-a u svibnju 2024.

Kako bi se ukinula suspenzija odobrenja za stavljanje u promet veterinarskog lijeka Kexxtone, nositelj odobrenja mora na zadovoljavajući način ispuniti uvjete navedene u nastavku i dostaviti pouzdane znanstvene dokaze o pozitivnom omjeru koristi i rizika od veterinarskog lijeka.

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))

Prilog II.

Uvjeti za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje u promet

Uvjeti za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje u promet

Kako bi se ukinula suspenzija odobrenja za stavljanje u promet veterinarskog lijeka Kexxtone 32,4 g intraruminalne naprave za kontinuirano oslobađanje za goveda, nositelj odobrenja mora dostaviti pouzdane znanstvene dokaze o pozitivnom omjeru koristi i rizika od veterinarskog lijeka.

Nositelj odobrenja treba ispuniti sljedeće uvjete:

1. potrebno je dodatno potvrditi temeljni uzrok nepotpune isporuke tableta te primijeniti odgovarajuće korektivne i preventivne mjere kako bi se otklonio taj problem, što treba uključivati barem sljedeće:
 - a. razviti razlikovnu metodu za oslobađanje gotovog lijeka, na temelju koje je moguće razlikovati serije prihvatljive kakvoće i serije neprihvatljive kakvoće u pogledu isporuke tableta *in vivo* te dodati to novo ispitivanje u specifikaciju oslobađanja;
 - b. uvesti konkretne dodatne kontrole tijekom postupka proizvodnje djelatne tvari i granula prije tabletiranja i sve druge kontrole tijekom postupka za koje je utvrđeno da su ključne za kontrolu isporuke *in vivo*;
 - c. definirati specifične promjene u postupku granulacije i prilagoditi kontrolu u postupku proizvodnje;
2. poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se u budućnosti osigurala jednostavna identifikacija proizvedenih valjaka, čak i ako nedostaju oba krilca;
3. predstaviti komunikacijsku strategiju za podizanje svijesti o rizicima za neciljne vrste koji proizlaze iz regurgitiranih bolusa koji sadrže tablete monenzina.

Preporučuje se suspenzija odobrenja za stavljanje u promet do zadovoljavajućeg ispunjenja svih navedenih uvjeta. Za prethodno navedene uvjete moraju se, prema potrebi, podnijeti odgovarajući zahtjevi za izmjenu.