

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur

1. Inledning

Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur (nedan kallat Kexxtone) är ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller den aktiva substansen monensin. Det godkändes 2013 genom centraliserat förfarande och är avsett att minska förekomsten av ketos kring kalvning hos mjölkkor och kvigor som förväntas utveckla ketos.

Kexxtone är en depåformulering av monensinnatrium i tablettform som är inkapslad i ett tillförselinlägg av polypropen. Tolv tabletter har staplats i inläggets plastcylinder, som är försedd med kvarhållande plastvingar. Denna typ av produkt för nötkreatur kallas vanligtvis bolus. Denna term används också i detta dokument. Plastcylindern har en öppning genom vilken tabletterna exponeras för fukt i våmmen. När tabletterna når våmmen absorberar de vatten genom öppningen och bildar en mjuk gel som sedan extruderas genom öppningen med hjälp av en fjäder som säkerställer att tabletterna trycks mot öppningen för kontinuerlig frisättning under hela utmatningsperioden. Inlägget ska bli kvar i våmmen under åtminstone den cirka 95 dagar långa utmatningsperioden, men om vingarna lossnar från cylindern i våmmen stöts inlägget upp.

På grund av bristande kvalitet på Kexxtone, som ledde till att inlägget stöttes upp medan det fortfarande innehöll monensintabletter, samt ökade relaterade biverkningar som rapporterades hos icke-målarter (hundar) för detta veterinärmedicinska läkemedel, inleddes ett förfarande avseende kvalitetsdefekt. Inom ramen för detta förfarande framfördes följande farhågor:

- a) Brister i den planerade frisättningen av tabletterna från inlägget till de behandlade djuren väcker tvivel om huruvida de behandlade djuren får rätt dos. Suboptimal dosering ger i sin tur upphov till frågor om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Rapporter om utebliven effekt har mottagits inom ramen för farmakovigilans.
- b) Uppstötning av inlägg som fortfarande innehåller monensintabletter kan leda till att andra djurarter exponeras för det veterinärmedicinska läkemedlet. Dödsfall hos 31 hundar rapporterades under 2023 vara förknippade med hundarnas exponering för uppstötta inlägg med Kexxtone.

Innehavaren av godkännande för försäljning av Kexxtone hävdade att kvalitetsproblemen var begränsade till vissa satser som tillverkats under "fokusperioden" (juli–november 2021). Innehavaren uppgav sig ha dragit tillbaka 57 tillverkningssatser under denna period. Det är dock oklart hur många satser som tillverkades under perioden, liksom skälet till att innehavaren av godkännande för försäljning beslutade att endast blockera satser som tillverkades under denna period, trots att alla satser uppfyllde specifikationerna i godkännandet för försäljning.

Vidare utförde innehavaren av godkännande för försäljning vissa justeringar av slutprodukts tillverkningsparametrar inom de intervall som hade godkänts under processvalideringen, vilket skedde under mars 2022 och november 2023, för att åtgärda de identifierade kvalitetsdefekterna (brister i den planerade frisättningen av monensintabletterna från inlägget). Följaktligen lämnade inte innehavaren av godkännande för försäljning in någon eller några ansökningar om ändring av tillverknings- och kontrollmetoderna eller de nuvarande specifikationerna för dessa ändringar.

Andra tillverkningssatser än de som tillverkades under fokusperioden har varit inblandade i de rapporterade biverkningar som kopplats till kvalitetsdefekterna. Antalet rapporterade biverkningar (förknippade med uppstötning, förflyttning av implantat, utebliven effekt eller produktdefekt) ökade dessutom under 2023 och fortsatte att öka under de första månaderna av 2024.

På grundval av allt ovanstående fann Europeiska kommissionen att det inte föreföll rimligt att anta att de justeringar i tillverkningsprocessen som infördes i mars 2022 och november 2023 har gett en tillfredsställande lösning av de identifierade kvalitetsproblemen.

Den 14 mars 2024 lämnade Europeiska kommissionen därför in en begäran till kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) om att inleda ett förfarande enligt artikel 130.4 i förordning (EU) 2019/6 för det centralt godkända veterinärmedicinska läkemedlet Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur.

CVMP ombads att avge ett vetenskapligt yttrande om följande:

- Huruvida nytta-riskförhållandet för Kexxtone fortfarande är positivt enligt de nuvarande villkoren för godkännande för försäljning, inräknat de aspekter av tillverkning och kontroll som ingår i dokumentationen.
- Huruvida de tillverkningssatser av Kexxtone som har släppts ut på marknaden utgör en risk för djurs hälsa eller miljön och följaktligen huruvida innehavaren av godkännande för försäljning ska beordras att återkalla dessa tillverkningssatser.
- Huruvida innehavaren av godkännandet för försäljning bör genomföra särskilda åtgärder/insatser för att säkerställa ett positivt nytta-riskförhållande för Kexxtone. Vid jakande svar bör dessa åtgärder/insatser identifieras.

Efter det förfarande där denna fråga inledningsvis bedömdes inom ramen för kvalitetsdefekter, och i avvaktan på resultatet av förfarandet enligt artikel 130.4, meddelade innehavaren av godkännande för försäljning läkemedelsmyndigheten den 29 mars 2024 att denne i förväg hade avbrutit marknadsföringen av Kexxtone i EU.

Inom ramen för förfarandet enligt artikel 130.4 uppmanades innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna en muntlig förklaring till CVMP den 16 april 2024. CVMP beaktade alla tillgängliga uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit skriftligen och i den muntliga förklaringen. En sammanfattning av den mest relevanta informationen finns nedan.

2. Vetenskaplig utvärdering

Kvalitetsdefekter för Kexxtone har lett till uppstötning av inlägget när det fortfarande innehåller monensintabletter. Dessa händelser väcker i sin tur farhågor om effektiviteten hos målarten nötkreatur och andra djurarters exponering för det veterinärmedicinska läkemedlet (biverkningar hos icke-målarten hundar har rapporterats).

1. Kvalitetsaspekter

Innehavaren av godkännande för försäljning inledde en undersökning inriktad på kvaliteten på satser som tillverkades mellan juli och november 2021, och bekräftade den potentiella grundorsaken som ändringar i tillverkningen.

Innehavaren av godkännande för försäljning utförde vissa justeringar av tillverkningsparametrarna för att åtgärda de identifierade kvalitetsdefekterna. I synnerhet genomfördes en ändring av den rutinmässiga produktionen av slutprodukten i mars 2022, samt ytterligare en ändring som infördes i november 2023, vilka beskrivs nedan.

Trots införandet av dessa processändringar har dock satser som tillverkades efter mars 2022 också varit inblandade i rapporterade biverkningar. De hittills införda ändringarna har därför inte varit effektiva, och innehavaren av godkännandet för försäljning har inom ramen för detta förfarande

föreslagit ett antal ytterligare korrigerande och förebyggande åtgärder, som kommer att kräva ändringar av godkännandet för försäljning men ännu inte genomförts. Till dessa hör att

- registrera specifika ändringar i granuleringsprocessen,
- genomföra specifika ytterligare kontroller under tillverkningen av den aktiva substansen och granulaten före tabletering,
- återgå till den tidigare tillverkningsprocessen för den aktiva substansen, genom att återställa två ändringar i den aktiva substansens tillverkningsprocess; en av dessa ändringar har innehavaren av godkännande för försäljning identifierat som grundorsaken till den ofullständiga utmatningen av tabletter *in vivo*,
- införa matrisnumret högst upp på cylindern för att förbättra spårbarheten och göra det möjligt att identifiera tillverkningsplatsen för den uppstötta cylindern i frånvaro av vingar,
- förbättra matris- och vingutformningen för att minska antalet uppstötningar,
- ta fram en diskriminerande metod för slutprodukten för att skilja mellan tillverkningsplatser av godtagbar och oacceptabel kvalitet.

Diskussion

Inom ramen för detta förfarande menade innehavaren av godkännande för försäljning att en av de ändringar som infördes i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen i maj 2021 är grundorsaken till produktdefekten ofullständig utmatning av tabletter ("identifierat kvalitetsproblem"). Enligt innehavaren av godkännande för försäljning ledde denna ändring till förändringar i processerna för mikronisering och granulering av Kexxtone.

I mars 2022 ändrades granulatorutrustningens inställningar. Ytterligare en processändring infördes i november 2023 i granuleringsprocessen. Dessa ändringar lämnades inte in som ändringar av godkännandet för försäljning, eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att de låg inom de godkända intervallen för det veterinärmedicinska läkemedlet i linje med den godkända processvalideringen.

Enligt innehavaren av godkännande för försäljning visade processövervakning utförd före och efter ändringen i granuleringsprocessen i november 2023 förändringar i granulaten som, enligt innehavaren av godkännande för försäljning, förbättrar deras kvalitet och tillser en lämplig produktutmatning *in vivo*. En av de föreslagna korrigerande och förebyggande åtgärderna från innehavaren av godkännandet för försäljning är ytterligare en kontroll under tillverkningen för att inkludera en specifikation för granulaten.

Det gelextruderingsstest som ingår i frisläppningsspecifikationen för Kexxtone har nu visat sig inte kunna skilja mellan tillverkningsplatser med godtagbar och oacceptabel utmatning av tabletter *in vivo*. Under den muntliga förklaringen åtog sig innehavaren av godkännandet för försäljning att ta fram en diskriminerande metod för slutprodukten för att skilja mellan tillverkningsplatser av godtagbar och oacceptabel kvalitet. Detta test är för närvarande under utveckling, och innehavaren av godkännandet för försäljning kunde inte ange en exakt tidsram för dess slutförande. Till dess att en sådan metod har tagits fram och validerats föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att ett annat test skulle användas för att förutsäga en godtagbar utmatning av tabletter, som har använts under produktutvecklingen och under tillverkningsändringar. Metoden har dock inte godkänts som en del av godkännandet för försäljning, är inte validerad och saknar fastställda kriterier för godkännande. Metoden används endast i jämförande syfte.

Avseende de ytterligare kontrollgränserna under tillverkningen av den aktiva substansen och granulaten åtog sig innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in en ändring.

Den föreslagna korrigerande och förebyggande åtgärden för förbättring av det veterinärmedicinska läkemedlets spårbarhet i fält vid uppstötning kan genomföras först när ett märkningssystem införts för inläggets cylinder så att informationen bevaras även om båda vingarna lossnar. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att en ansökan om ändring skulle lämnas in.

Den föreslagna korrigerande och förebyggande åtgärden som ska förbättra vingutformningen genom att öka dess hållbarhet föreslås som en reducerande åtgärd för att minska förekomsten av uppstötning. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en ansökan om ändring.

Under den muntliga förklaringen angav innehavaren av godkännande för försäljning att man även har för avsikt att omedelbart återgå till den tidigare tillverkningsprocessen för den aktiva substansen och förlänga användningen av tillverkningsprocessen för slutprodukten. Tidsramen för denna korrigerande och förebyggande åtgärd är oklar.

Sammanfattning och slutsatser

Inom ramen för detta förfarande menade innehavaren av godkännande för försäljning att en av de ändringar som infördes i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen i maj 2021 är grundorsaken till produktdefekten ofullständig utmatning. Till följd av de många ändringar i tillverkningsprocessen som därefter har ägt rum och de många faktorer som kan ligga bakom de identifierade kvalitetsproblemen ansåg CVMP emellertid att innehavaren av godkännande för försäljning bör lämna in ytterligare belegg för att bekräfta den bakomliggande orsaken till den ofullständiga utmatningen av tabletter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog flera korrigerande och förebyggande åtgärder för att ta itu med de identifierade kvalitetsproblemen. Endast ett litet antal av dessa har hittills genomförts. Kommittén fann att de inlämnade beläggen inte är tillräckliga för att visa att dessa korrigerande och förebyggande åtgärder förmår hantera de identifierade kvalitetsproblemen och noterade att satsar som tillverkades efter genomförandet av vissa av dessa korrigerande och förebyggande åtgärder har varit föremål för farmakovigilansrapporter. Dessutom skulle genomförandet av de föreslagna korrigerande och förebyggande åtgärderna kräva ytterligare bedömning inom ramen för ett ändringsförfarande. Eftersom de återstående korrigerande och förebyggande åtgärderna ännu inte genomförts kunde inte CVMP dra en slutsats om deras förmåga att säkerställa framställningen av tillverkningsatser av lämplig kvalitet.

Alla tillverkningsatser som har varit föremål för biverkningsrapporter har genomgått alla kontroller under tillverkningen och tester av frisläppande av slutprodukt. Detta visar att de införda kontrollerna inte är tillräckliga för att säkerställa enhetlighet hos produktens viktiga kvalitetsegenskaper, som i sin tur säkerställer att det veterinärmedicinska läkemedlets kapacitet vid klinisk användning är tillfredsställande och enhetlig.

De nuvarande kontrollerna under tillverkningen och produktspecifikationerna är inte tillräckligt diskriminerande och det finns för närvarande inget tillgängligt test som kan visa på de korrigerande och förebyggande åtgärdernas effektivitet eller skilja mellan tillverkningsatser av godtagbar och oacceptabel kvalitet när det gäller utmatningen av tabletter *in vivo*. Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att tillfälligt använda ett ovaliderat test, utan definierade testvillkor och acceptanskriterier, till dess att en diskriminerande metod för slutprodukten har tagits fram och validerats, ses inte som en lämplig metod för att bekräfta att tillverkningsatserna kommer att hålla godtagbar kvalitet.

Dessutom är andra reducerande åtgärder för att minska förekomsten av uppstötning och förbättra spårbarheten också inplanerade.

2. Säkerhetsaspekter

Den aktiva substansen i Kexxtone (monensin) är giftig för hundar. De vanligaste effekterna av monensin hos hundar är anorexi, kräkningar, muskelsvaghet, ataxi, progressiv pares/förlamning, att djuret lägger sig ner, arytmier, krampanfall och dödsfall. Den exakta giftighetsmekanismen hos hundar är okänd.

Uppstötning av bolusar som innehåller monensintabletter till följd av denna kvalitetsdefekt medför en förhöjd risk för förgiftning för icke-målarter (särskilt hundar). Denna förhöjda risk verkar bekräftas av den ökade rapporteringen rapporten av biverkningar (inklusive dödsfall) hos hundar under 2023/2024 (baserat på data i datalagret), i samband med hundars exponering för uppstötta inlägg av Kexxtone.

Diskussion

I augusti 2022 lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en signal i databasen för farmakovigilans vilken rapporterade 21 fall (inklusive 8 dödsfall) hos hundar under perioden den 1 augusti 2020 till den 15 juni 2022. Under denna tid uppvisade hundar kliniska tecken såsom förhöjda leverenzym, pares och kollaps. Innehavaren av godkännande för försäljning drog slutsatsen att övervakningen av exponeringen av hundar skulle fortsätta.

Den senaste signalinlämningen till databasen för farmakovigilans av läkemedel gjordes den 31 januari 2024, men ingen exponering hos hundar nämndes. Enligt en analys av datalager rapporterades dock 54 nya fall av förgiftning hos hundar mellan januari 2023 och mars 2024 (47 av dessa under 2023). Dessa fall, som rapporterades under 2023 och de första månaderna av 2024, där det visades att hundar hade ätit en okänd mängd monensin, täckte 40 dödsfall hos hundar.

CVMP noterade de befintliga riskreducerande åtgärderna: varningar i produktresumén och bipacksedeln, utbildningsprogram och material för veterinärer och jordbrukare i EU-länderna, prägad beskrivning av den aktiva substansen monensin i inlägget, kontinuerlig förbättring och ansvarstagande avseende inläggets utformning och dess egenskaper för att minska uppstötning i samband med bristfälliga inlägg, aktiv metodutveckling för en diskriminerande metod för slutprodukten för att säkerställa lämplig utmatning av tabletter *in vivo* och därigenom minimera potentiell exponering av icke-målarter. Trots dessa åtgärder har antalet rapporterade biverkningar dock ökat hos hundar under 2023, en utveckling som fortsätter under 2024.

Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att säkerhetsdata visar att den ökade rapporteringen av uppstötningar är korrelerad till allt fler rapporter om kvalitetsdefekten ofullständig utmatning av tabletter men att den inte återspeglar en faktisk ökning av uppstöttningsfrekvensen, varför risken för hundar inte har ökat som en följd av ofullständig utmatning av tabletter.

För att komplettera redan befintliga riskreducerande åtgärder föreslog innehavaren av godkännande för försäljning en ökning av produktförpackningens etikettvarningar avseende icke-målarternas exponering, prägling av ytterligare en varning för hundar på varje enskild cylinder och undersökning av möjligheten att inkludera ett bittermedel i kapseln för att förhindra att målarter får i sig kapseln. Dessutom föreslog innehavaren av godkännande för försäljning ännu en EU-omfattande utbildningskampanj om bortskaffande av cylindrar och undvikande av icke-målarternas exponering och faror för jordbruket i allmänhet.

Sammanfattning och slutsatser

CVMP ansåg att sambandet mellan uppstötta inlägg med ofullständig utmatning av tabletter och ökad biverkningsrapportering hos icke-målarter (hundar) efter registreringen av kvalitetsdefekten tyder på en förhöjd risk för förgiftning för andra djur än målartern.

Påståendet från innehavaren av godkännande för försäljning om att icke-målarter inte löper någon förhöjd risk stämmer inte överens med tillgängliga säkerhetsdata. Enligt informationen från innehavaren av godkännande för försäljning verkar faktiskt antalet rapporter om uppstötning eller förflyttning av implantat i samband med ofullständig utmatning av tabletter (dvs. bolusar som efter 95 dagar innehåller monensintabletter) ha ökat under 2023. Även om det godtogs att den totala frekvensen av uppstötning av bolusar inte har ökat (utan istället rapporteringen om dem, på grund av förekomsten av monensintabletter), ansågs det att risken för icke-målarter har ökat som en följd av denna kvalitetsdefekt på grund av det högre antalet rapporterade uppstötta bolusar innehållande monensintabletter.

Även om innehavaren av godkännande för försäljning påstod sig ha utfört vissa justeringar av tillverkningsparametrarna för att ta itu med de identifierade kvalitetsdefekterna och genomförde dessa justeringar efter mars 2022, noterade kommittén det faktumet att rapporteringen om förgiftning (inklusive dödsfall) hos hundar ändå ökade under 2023 och fortsätter att öka under 2024, och innefattar tillverkningssatser som tillverkades efter mars 2022. Detta visar på en fortsatt förhöjd risk för icke-målarter, trots de hittills vidtagna riskreducerande åtgärderna.

CVMP noterade också att redan genomförda åtgärder för att minimera icke-målarternas exponering för Kexxtone inte på ett tillfredsställande sätt kunnat hantera risken för biverkningar hos icke-målarternas hundar. När det gäller förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att komplettera produktförpackningens befintliga riskreducerande etikettvarningar avseende icke-målarternas exponering samt att förse varje cylinder med ytterligare en varning, ansåg CVMP att innehavaren av godkännande för försäljning inte skulle kunna tillräckligt hantera den förhöjda risken som utgörs av uppstötta bolusar innehållande monensintabletter. Förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att undersöka möjligheten att införa en bittermedel i inlägget anses berättigat, men eftersom detta endast undersöks nu kan det inte i detta skede betraktas som en lämplig åtgärd för att hantera de identifierade riskerna för icke-målarter.

3. Effektaspekter

De identifierade kvalitetsproblemen som diskuteras ovan har lett till uppstötning av inlägget medan det fortfarande innehåller monensintabletter, vilket medförde att de behandlade djuren inte fick hela mängden monensin under den avsedda tiden, och därmed suboptimal dosering. Detta ger därför upphov till frågor om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Rapporter om utebliven effekt har mottagits inom ramen för farmakovigilans.

Diskussion

Innehavaren av godkännandet för försäljning skickade en signal till databasen för farmakovigilans den 31 januari 2024 med en bedömning av tecken på "utebliven effekt" och "uppstötning" i samband med fall av ofullständig utmatning av monensintabletter från inlägget. Rapporter om förflyttning av implantat har också beaktats.

I signalrapporten ingick de fall som rapporterades till EudraVigilance Veterinary under 2023 liksom det totala antalet fall sedan det veterinärmedicinska läkemedlet för första gången släpptes ut på marknaden. Mellan den 1 januari och den 31 december 2023 rapporterades 81 fall av utebliven effekt, 493 fall av förflyttning av implantat (varav 326 fall var förknippade med ofullständig utmatning av tabletter) och 338 fall av uppstötning (varav 236 fall var förknippade med ofullständig utmatning av tabletter). Dessa rapporter under 2023 utgör 65 procent, 78 procent respektive 82 procent av alla rapporter om de respektive tecken som hittills registrerats, vilket tyder på en signifikant ökning av antalet rapporter under 2023 jämfört med tidigare år.

Under bedömningen av den 8:e periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) 2021 diskuterade innehavaren av godkännande för försäljning ersättningen av inläggsmaterialet med ett material med högre uttjäningsförmåga. Ändringen av detta material berodde på att leverantören upphörde med tillverkningen av polypropen. Innehavaren av godkännande för försäljning uppgav dock att färre vingbrott och därmed färre fall av uppstötning skulle förväntas, och innehavaren av godkännandet för försäljning åtog sig att bedöma effekterna av denna ändring genom att fortsätta övervaka rapporter om uppstötning. Eftersom det har rapporterats att uppstötta bolusar (med ofullständig utmatning av tabletter) förknippas med denna kvalitetsdefekt, var det oklart vilken inverkan (om någon) ändringen av inläggsmaterialet har haft eller i vilken utsträckning brutna vingar bidrar till uppstötningen av bolusar. Innehavaren av godkännande för försäljning ombads därför att lämna en uppdatering i denna fråga inom ramen för den muntliga förklaringen vid CVMP:s möte i april 2024. Innehavaren av godkännande för försäljning bekräftade att ändringen till ett material med högre uttjäningsförmåga inte var kopplad till några trender i produktdefekter och/eller uppstötningar, enligt övervakning från dess genomförande 2020.

Karaktären av detta veterinärmedicinska läkemedel, dvs. ett inlägg med kontinuerlig frisättning, tillsammans med misslyckad avsedd frisättning av den aktiva substansen under en period av cirka 95 dagar, väcker farhågor om huruvida de behandlade djuren får den nödvändiga dosen monensin. Förhållandet mellan uppstötta inlägg och ofullständig utmatning av tabletter samt ökad rapportering om "utebliven effekt" efter 2021 tyder på en förhöjd risk för ofullständig och suboptimal dosering, vilket i sin tur väcker tvivel om det veterinärmedicinska läkemedlets effekt vid avsedd användning. Efter administrering av det veterinärmedicinska läkemedlet förväntar sig användarna att produkten stannar kvar in situ och tillför monensin till det behandlade djuret under cirka 95 dagar, och därigenom minskar förekomsten av ketos kring kalvning hos mjölkkor och kvigor som förväntas utveckla ketos. En ofullständig utmatning av monensin på grund av uppstötning av bolusar som innehåller monensintabletter utgör i sig en risk för de behandlade djuren i form av suboptimal/ofullständig dosering.

Trots flera rapporter om misstänkt utebliven effekt ansåg innehavaren av godkännande för försäljning att endast ett fåtal av dessa innehöll tillräcklig information för att bekräfta utvecklingen av klinisk ketos hos de behandlade djuren. I många rapporter antogs utebliven effekt vara en följd av förekomsten av monensintabletter i uppstötta bolusar. Samtidigt som det konstateras att farmakovigilansrapporter inte alltid innehåller tillräcklig information för att klargöra huruvida en rapporterad utebliven effekt är bekräftad i praktiken, kvarstår det faktum att när bolusen stöts upp medan den ännu innehåller monensintabletter har det behandlade djuret inte mottagit den avsedda dosen. Därför är den mängd monensin som tillförs det behandlade djuret mindre än den dos på grundval av vilken effekten påvisades när godkännandet för försäljning beviljades. Under dessa omständigheter kan inte det veterinärmedicinska läkemedlets effekt tas för given.

Som svar på de frågor som ställdes under undersökningen av denna kvalitetsdefekt lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning följande information:

2023	Jan-Mar		Apr-Jun		Jul-Sep		Okt-Dec		Jan-Dec	
TECKEN	Antal fall	Ofullständig utmatning	Antal fall	Ofullständig utmatning	Antal fall	Ofullständig utmatning	Antal fall	Ofullständig utmatning	Antal fall	Ofullständig utmatning
Uppstötning	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Förflyttning av implantat	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Uppstötning eller	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332

2023	Jan-Mar		Apr-Jun		Jul-Sep		Okt-Dec		Jan-Dec	
förflyttning av implantat										
Produktdefekt*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Enligt inlämning i IRIS		63		77		87		112		339

*Inga fall som kodats Produktdefekt utan det andra tecknet förflyttning av implantat eller uppstötning

Denna tabell visar fallen av "uppstötning", "förflyttning av implantat" och "produktdefekt" i samband med ofullständig utmatning av tabletter för år 2023, uppdelat på kvartal. Det kan konstateras att många av de fall som rapporterades under 2023 med de ovannämnda tecknen också visar på problem med frisättning av produkten.

Sammanfattning och slutsats

Med tanke på ökningen av antalet farmakovigilansrapporter som stöder en utebliven effekt hos Kexxtone sedan rapporteringen av kvalitetsdefekten, och den betydande ökningen av uppstötta bolusar med ofullständig utmatning av tabletter under 2023 (och som fortsätter in i 2024), fann CVMP att effekten av detta veterinärmedicinska läkemedel är förknippad med allvarliga farhågor.

CVMP ansåg att misslyckandet med att frisätta hela den avsedda dosen monensin under den förväntade doseringsperioden (cirka 95 dagar) gör att det veterinärmedicinska läkemedlets effekt kan ifrågasättas. Kommittén fann också att eftersom innehavaren av godkännande för försäljning inte kan garantera att de identifierade kvalitetsproblemen inte förekommer i de tillverkningssatser som för närvarande finns till försäljning, är effekten av de tillverkningssatser av Kexxtone som för närvarande saluförs äventyrad.

Bedömning av nytta-riskförhållande

Inom ramen för detta förfarande ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att klargöra huruvida nytta-riskförhållandet för Kexxtone fortfarande är positivt och huruvida de tillverkningssatser som för närvarande saluförs och släpps ut på marknaden kan anses utgöra en risk för djurs hälsa eller miljön.

Under den muntliga förklaringen som hölls i april 2024 påpekade innehavaren av godkännande för försäljning att Kexxtone är det enda marknadsförda veterinärmedicinska läkemedel som är specifikt avsett att minska förekomsten av ketos. Emellertid ansåg kommittén att det finns andra åtgärder som kan förebygga ketos, såsom att säkerställa ett fullgott foderintag och god kosthållning som ger de näringsämnen som behövs under den sena torra perioden eller direkt efter kalvning. Det finns också alternativ på marknaden för både förebyggande och behandling av ketos hos kor.

Det är dessutom viktigt att notera att EMA:s arbetsgrupp för läkemedelsbrist vid den enda kontaktpunkten (SPOC) bedömde hur kritisk den potentiella bristen på Kexxtone är i Europeiska unionen. Även om inte alla nationella behöriga myndigheter i EU/EES för veterinärmedicinska läkemedel är representerade i SPOC WP (21 nationella behöriga myndigheter), svarade 15 nationella behöriga myndigheter på undersökningen. Ingen av dem anser att en brist på detta veterinärmedicinska läkemedel är kritisk. Dessutom indikerade de att det finns tillgängliga alternativ för att behandla ketos hos nötkreatur. På grundval av den mottagna återkopplingen ansågs ingen kritisk inverkan föreligga på EU/EES-medlemsstaterna vid en eventuell brist på Kexxtone.

Efter att ha övervägt alla förtydliganden som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, såsom beskrivs i avsnitten ovan, fann CVMP att de identifierade kvalitetsproblemen äventyrar effekten av Kexxtone genom att förhindra att de behandlade nötkreaturen förmår ta emot den dos av monensin på grundval av vilken effekten fastställdes vid beviljandet av godkännandet för försäljning. Dessa kvalitetsproblem har dessutom lett till att icke-målarter exponerats för den aktiva substansen monensin, vilket i sin tur har lett till toxicitet och dödlig utgång hos hundar. Totalt sett fann CVMP att nytta-riskförhållandet för Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur inte längre är positivt förrän de farhågor som lyfts fram till följd av de identifierade kvalitetsproblemen har åtgärdats på ett tillfredsställande sätt.

Det är viktigt att notera att CVMP vederbörligen beaktade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning inom ramen för detta förfarande om att endast återkalla tillverkningssatser som tillverkats mellan juli 2021 och mars 2022, men fann att detta skulle vara otillräckligt av följande skäl:

- Innehavaren av godkännande för försäljning uppgav att genomförandet av ändringen av tillverkningsprocessen för den aktiva substansen i maj 2021 är grundorsaken till den ofullständiga utmatningen av tabletter. Om förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om grundorsaken är korrekt skulle det inte vara möjligt att lita på kvaliteten på de frisläppta tillverkningssatsernas förrän efter det att ändringen återställs.
- De tillverkningsändringar som infördes i den färdiga produkten i mars 2022 och november 2023 var inte tillräckliga för att åtgärda problemet med ofullständig utmatning. Detta bekräftas också av att minst 24 tillverkningssatser som tillverkats mellan mars och augusti 2022 ingår i liknande rapporterade biverkningar.

Skäl till att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs

Skälen är följande:

- CVMP beaktade det förfarande som inleddes enligt artikel 130.4 i förordning (EU) 2019/6 för Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur (monensin).
- CVMP noterade att de identifierade kvalitetsproblemen för Kexxtone leder till uppstötning av inlägget medan det fortfarande innehåller monensintabletter.
- CVMP granskade alla tillgängliga uppgifter, inklusive uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll skriftligen och i en muntlig förklaring avseende Kexxtones kvalitetsbrister, den potentiellt uteblivna effekten hos nötkreatur, biverkningar hos icke-målarten hundar samt det veterinärmedicinska läkemedlets totala nytta-riskförhållande.
- CVMP noterade att det för närvarande inte finns någon validerad metod som gör det möjligt att skilja mellan tillverkningssatser av godtagbar och oacceptabel kvalitet när det gäller utmatningen av tabletter in vivo.
- Även om man i tillverkningsprocessen har genomfört vissa korrigerande och förebyggande åtgärder, noterade CVMP att effektiviteten av dessa åtgärder när det gäller att hantera den ofullständiga utmatningen av tabletter inte är tillräckligt belagd och inte bekräftas mot bakgrund av de fortsatta farmakovigilansrapporterna för tillverkningssatser som tillverkades efter deras genomförande.
- CVMP noterade även att ändringsförfaranden för att genomföra vissa av de identifierade korrigerande och förebyggande åtgärderna ännu inte har inletts av innehavaren av godkännande för försäljning.

- CVMP fann att beläggen för risken för ökade exponering hos icke-målarten hundar för uppstötta implantat som fortfarande innehåller olösta tabletter gav upphov till stora farhågor om säkerheten. Allvarliga biverkningar hos hundar, inklusive dödsfall, fortsätter att rapporteras. Under 2023 rapporterades 31 dödsfall hos hundar, och under de första tre månaderna av 2024 rapporterades nio dödsfall hos hundar.
- CVMP noterade alla riskreducerande åtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit och drog slutsatsen att de redan genomförda åtgärderna inte på ett tillfredsställande sätt kunnat ta itu med risken för biverkningar hos icke-målarten hundar och att de föreslagna ytterligare åtgärderna inte omedelbart kan sättas in mot denna risk.
- CVMP noterade en ökning av antalet farmakovigilansrapporter som stöder en utebliven effekt av Kexxtone och ett ökat antal uppstötta bolusar innehållande monensintabletter. Brister i den planerade frisättningen av tabletterna från inlägget till de behandlade nötkreaturen har en negativ inverkan på de behandlade djurens förmåga att få rätt dos monensin avseende indikationen för det veterinärmedicinska läkemedlet och den behandlingsperiod som antas i godkännandet för försäljning, vilket äventyrar det veterinärmedicinska läkemedlets effekt.

Mot bakgrund av ovanstående drog CVMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur inte längre är positivt förrän de farhågor som har lyfts fram till följd av de identifierade kvalitetsproblemen har åtgärdats på ett tillfredsställande sätt.

CVMP rekommenderade därför att godkännandet för försäljning av Kexxtone tillfälligt upphävs (EU/2/12/145/001-003).

Som en försiktighetsåtgärd för att förhindra ytterligare exponering och på så vis minimera risken för fler allvarliga biverkningar fann CVMP dessutom att samtliga tillverkningssatser av detta veterinärmedicinska läkemedel, med tanke på den uppskattade mängden veterinärmedicinskt läkemedel som finns tillgängligt inom distributionskedjan, bör återkallas från marknaden, inom distributionskedjans alla nivåer – grossister, detaljhandel och användare (veterinärer/lantbrukare).

Vidare rekommenderade CVMP att innehavaren av godkännande för försäljning bör lägga fram en ämnesspecifik kommunikationsplan och ett direktadresserat informationsbrev som ska spridas till veterinärmedicinsk personal för att informera veterinärer och annan veterinärmedicinsk personal om det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning. Detta överensstämmer med vägledningen om god veterinärmedicinsk farmakovigilanspraxis¹ och dokumenten bör läggas fram för CVMP för antagande under CVMP-mötet i maj 2024.

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av Kexxtone ska upphöra ska innehavaren av godkännandet för försäljning på ett tillfredsställande sätt uppfylla de villkor som anges nedan och tillhandahålla tillförlitliga vetenskapliga belägg för ett positivt nytta-riskförhållande för det veterinärmedicinska läkemedlet.

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))

Bilaga II

Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning

Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning ska upphöra för Kexxtone 32,4 g intraruminalinlägg, kontinuerlig frisättning, för nötkreatur ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla tillförlitliga vetenskapliga belägg för ett positivt nytta-riskförhållande för det veterinärmedicinska läkemedlet.

Följande villkor ska uppfyllas av innehavaren av godkännandet för försäljning:

1. Den underliggande orsaken till den ofullständiga utmatningen av tabletter ska bekräftas ytterligare och lämpliga korrigerande och förebyggande åtgärder ska vidtas för att ta itu med den, vilka åtminstone bör omfatta att
 - a. ta fram en diskriminerande metod för frisläppandet av den färdiga produkten som kan skilja mellan tillverkningssatser av godtagbar och oacceptabel kvalitet när det gäller utmatningen av tabletter *in vivo* samt att lägga till detta nya test i specifikationen för frisläppande.,
 - b. genomföra specifika ytterligare kontroller under tillverkningen av den aktiva substansen och granulaten före tabletering och alla andra kontroller under tillverkningen som identifierats som kritiska för att kontrollera utmatning *in vivo*,
 - c. definiera specifika ändringar i granuleringsprocessen och justera kontrollen under tillverkningen,
2. vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att framtida tillverkade cylindrar är lätt identifierbara, även om båda vingarna avlägsnas,
3. lägga fram en kommunikationsstrategi för att öka medvetenheten om de risker för icke-målarter som utgörs av uppstötta bolar innehållande monensintabletter.

Det rekommenderas att godkännandet för försäljning tillfälligt upphävs tills alla villkor har uppfyllts på ett tillfredsställande sätt. Relevanta ansökningar om ändring ska lämnas in för de ovannämnda villkoren, om så krävs.