

I lisa
Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte: Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastav intraruminaalne ravivahend veistele

1. Sissejuhatus

Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastav intraruminaalne ravivahend veistele (edaspidi „Kexxtone“) on veterinaarravim, mis sisaldab toimeainet monensiini. Ravimi müügiluba anti 2013. aastal tsentraliseeritud menetluse kaudu. Ravim on näidustatud ketoosi tekke vähendamiseks poegimiseelses ja -järgses perioodis piimalehmadele/mullikatele, kellel eeldatavasti tekib ketoos.

Kexxtone on toimeainet naatriummonensiini kontrollitult vabastav ravimvorm tabletina, mis on suletud polüpropüleenist manustamisadmesse. 12 tabletti on pakitud seadme plastsilindrisse, millel on plastist tugitiivad. Seda tüüpi ravimvormi veistele nimetatakse sageli booluseks ning seda terminoloogiat kasutatakse ka selles dokumendis. Plastsilindris on ava, mille kaudu tabletid puutuvad kokku vatsas oleva niiskusega. Kui tabletid on vatsas, imavad need ava kaudu vett, moodustades pehme geeli, mis surutakse seejärel avast vedru abil välja. Vedru tagab, et tabletid surutakse ava poole pideva eraldumise tagamiseks kogu väljastusperioodi jooksul. Vahend on kavandatud püsimiseks vatsas vähemalt ligikaudu 95-päevase väljastusperioodi jooksul. Kui tiivad tulevad silindri küljest ära, eemaldatakse vahend regurgitatsiooniga.

Pärast Kexxtone kvaliteedipuudusi, mis põhjustasid ravimivahendi regurgitatsiooni siis, kui see sisaldas veel monensiinitablette, ning sellega seotud teatatud kõrvalnähtude sagenemise tõttu selle veterinaarravimi mittesihtliikidel (koertel) algatati kvaliteedivigade menetlus, mille raames tõstatati järgmised probleemid.

- a) Ravitavatele loomadele seadmest tablettide kavandatud vabastamise puudused tekitavad kahtlusi, kas ravitavad loomad saavad õige annuse; ebaoptimaalne annustamine võib omakorda tekitada küsimusi veterinaarravimi efektiivsuse kohta. Ravimiohutuse järelevalve raames on saadud teateid efektiivsuse puudumise kohta.
- b) Monensiinitablette veel sisaldavate ravivahendite regurgitatsioon võib põhjustada teiste loomaliikide kokkupuudet veterinaarravimiga. 2023. aastal teatati 31 koerte surmajuhtumist, mida seostatakse koerte kokkupuutega veterinaarravimit Kexxtone sisaldavate regurgiteeritud seadmetega.

Ravimi Kexxtone müügiloo hoidja väitis, et kvaliteediprobleemid piirduvad teatud partiidega, mida toodeti nn sihtperioodil (juuli–november 2021), ja märkis, et ta on sellest perioodist kinni pidanud 57 partiid. Ei ole siiski selge, kui palju sellel ajavahemikul toodetud partiisid on vabastatud, samuti põhjus, miks müügiloo hoidja otsustas blokeerida ainult sellel ajavahemikul toodetud partiid, kuigi kõik partiid vastasid tehniliselt müügiloo olevatele tootenõuetele.

Peale selle tegi müügiloo hoidja teatud kohandusi lõpptootetootmisparameetrite vahemikes, mis olid heaks kiidetud protsessi valideerimisel ja rakendatud märtsis 2022 ja novembris 2023, et kõrvaldada tuvastatud kvaliteedivead (monensiinitablettide seadmest kavandatud vabastamise puudused). Sellest tulenevalt ei esitanud müügiloo hoidja nende muudatuste kohta ühtki muutmistaotlust tootmis- ja kontrollimeetodite või kehtivate tootenõuete muutmiseks.

Ka muud partiid kui sihtperioodil toodetud põhjustasid kvaliteedivigadega seotud teatatud kõrvalnähtude teket. Lisaks suurenes 2023. aastal teatatud kõrvalnähtude arv (seoses „regurgitatsiooni“, „implantaadi liikumise“, „efektiivsuse puudumise“ või „ravimiveaga“) ning see suundumus jätkus 2024. aasta esimestel kuudel.

Eelöeldu põhjal leidis Euroopa Komisjon, et ei ole usutav järeldada, et märtsis 2022 ja novembris 2023 tehtud muudatused tootmisprotsessis on suutnud rahuldavalt lahendada tuvastatud kvaliteediprobleemid.

Seetõttu esitas Euroopa Komisjon 14. märtsil 2024 veterinaarravimite komiteele taotluse algatada määruse (EL) 2019/6 artikli 130 lõike 4 kohane menetlus veistel kasutatava tsentraalse müügiloaga veterinaarravimi Kexxtone 32,4 g pideva vabastamisega intraruminaalse ravivahendi kohta.

Veterinaarravimite komiteel paluti esitada teaduslik arvamus, kas

- Kexxtone kasulikkuse ja riski tasakaal on müügilubade praeguste tingimuste, sh toimikus sisalduvate tootmise ja kontrolli aspektide alusel jätkuvalt positiivne;
- turule lastud Kexxtone partiid ohustavad loomade tervist või keskkonda ja seega, kas müügiloa hoidjalt tuleb nõuda nende partiide tagasivõtmist;
- müügiloa hoidja peab rakendama erimeetmeid/-tegevusi, et tagada Kexxtone kasulikkuse ja riski positiivne tasakaal. Jaatava vastuse korral tuleb tuvastada sellised meetmed/tegevused.

Müügiloa hoidja teatas 29. märtsil 2024 raviametile, et pärast menetlust, milles seda küsimust hinnati algselt kvaliteedivigu käsitlevas raamistikus, ja kuni artikli 130 lõike 4 kohase menetluse tulemuste selgumiseni on ta ennetavalt peatanud Kexxtone turustamise ELis.

Artikli 130 lõike 4 kohase menetluse raames paluti müügiloa hoidjal esitada veterinaarravimite komiteele 16. aprillil 2024 suuline selgitus. Veterinaarravimite komitee võttis arvesse kõiki müügiloa hoidja poolt kirjalikult ja suulistes selgitustes esitatud kättesaadavaid andmeid. Allpool on esitatud kõige asjakohasema teabe kokkuvõte.

2. Teaduslik hindamine

Kexxtone kvaliteedivead on põhjustanud ravimivahendite regurgitatsiooni, kui need sisaldavad veel monensiinitablette. Sellised juhtumid tekitavad probleeme seoses efektiivsusega sihtliigil (veis) ja teiste loomaliikide veterinaarravimiga kokkupuutega (on teatatud mittesihthiigil (koertel) esinenud kõrvalnähtudest).

1. Kvaliteediküsimused

2021. aasta juulist novembrini toodetud partiide kvaliteeti käsitleva uuringu algatas müügiloa hoidja, kes kinnitas, et on võimaliku algpõhjusena tuvastanud muudatused tootmises.

Müügiloa hoidja tegi mõned tootmisparameetrite kohandused, et kõrvaldada tuvastatud kvaliteedivead. Eelkõige tehti märtsis 2022 lõpptoote tavapärasel tootmises muudatus ja veel üks muudatus tehti novembris 2023. Neid muudatusi kirjeldatakse allpool.

Vaatamata nende protsessimuudatuste tegemisele on teatatud kõrvalnähtudest ka seoses partiidega, mis on toodetud pärast märtsi 2022. Seega ei ole seni tehtud muudatused olnud efektiivsed ning müügiloa hoidja on selle menetluse raames esitanud mitu müügiloa muutmist nõudvat täiendavat parandus- ja ennetusmeetet, mida ei ole veel rakendatud. Need on järgmised.

- Registreerida granuleerimisprotsessi konkreetset muudatused.
- Teha täiendavad protsessiaegsed toimeaine ja graanulite erikontrollid enne tablettide tootmist.
- Pöörduda tagasi toimeaine varasema tootmisprotsessi juurde, pöörates tagasi kaks toimeaine tootmisprotsessis tehtud muudatust. Müügiloa hoidja on tuvastanud, et üks neist muudatustest on tablettide *in vivo* mittetäieliku väljastamise algpõhjus.

- Lisada valuvormi number silindri ülaosale, et parandada jälgitavust ja võimaldada regurgiteeritud silindri partii tuvastamist selle tiibade puudumisel.
- Valuvormi ja tiibade ehituse parandamine, et vähendada regurgitatsioonijuhtumeid.
- Töötada lõpptoote jaoks välja eristusmeetod, et eristada vastuvõetava ja vastuvõetamatu kvaliteediga partiiid.

Arutelu

Selle menetluse raames märkis müügiloa hoidja, et ta peab üht toimeaine tootmisprotsessis 2021. aasta mais tehtud muudatustest tablettide mittetäieliku väljastamise tootevea (edaspidi „tuvastatud kvaliteediprobleem“) algpõhjuseks. Müügiloa hoidja sõnul põhjustas see muudatus nihkeid Kexxtone mikroniseerimis- ja granuleerimisprotsessides.

Märtsis 2022 muudeti granulaatorite seadistusi. Novembris 2023 tehti granuleerimisprotsessis veel üks protsessimuudatus. Neid muudatusi ei esitatud müügiloa muudatustena, sest müügiloa hoidja leidis, et need jäävad veterinaarravimi heakskiidetud vahemikesse, mis on kooskõlas heakskiidetud protsessi valideerimisega.

Müügiloa hoidja sõnul tõendas protsessi seire enne ja pärast novembris 2023 tehtud granuleerimisprotsessi muudatust graanulites muutusi, mis müügiloa hoidja arvates parendavad nende kvaliteeti ja tagavad ravimi asjakohase väljastamise *in vivo*. Üks müügiloa hoidja kavandatud parandus- ja ennetusmeetmetest on täiendav protsessisisene kontroll, mis hõlmab graanulite tootenõudeid.

Nüüd on tõendatud, et Kexxtone vabastamise tootenõuetele lisatud geeli ekstrudeerimise katse ei võimalda eristada tablettide *in vivo* vastuvõetava ja vastuvõetamatu väljastusega partiiid. Suulise selgituse ajal kohustus müügiloa hoidja välja töötama lõpptoote jaoks eristava meetodi, et eristada vastuvõetava ja vastuvõetamatu kvaliteediga partiiid. See test on praegu väljatöötamisel ja müügiloa hoidja ei saanud esitada selle valmimise täpset ajakava. Kuni sellise meetodi väljatöötamise ja valideerimiseni tegi müügiloa hoidja ettepaneku kasutada tableti vastuvõetava väljastamise prognoosimiseks teist testi, mida on kasutatud ravimi väljatöötamisel ja tootmismuudatuste ajal. See meetod ei ole siiski müügiloa osana heaks kiidetud, seda ei ole valideeritud ja heakskiitmise kriteeriume ei ole kehtestatud. Meetodit kasutatakse ainult võrdlemiseks.

Müügiloa hoidja kohustus esitada muudatuse taotluse toimeaine ja graanulite protsessisisese lisakontrolli piirnormide kohta.

Kavandatud parandus- ja hindamismehhanism, mille eesmärk on parandada veterinaarravimi jälgitavust välitingimustes regurgitatsiooni korral, ootab seadme silindri märgistussüsteemi rakendamist, et tagada teabe säilimine ka siis, kui seadme mõlemad tiivad tulevad ära. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku esitada müügiloa muutmise taotlus.

Esitatud parandus- ja ennetusmeetmete kava tiibade ehituse kohta nende püsivuse suurendamiseks on kavandatud leevendusmeetmena, et vähendada regurgitatsiooni esinemissagedust. Müügiloa hoidja esitas müügiloa muutmise taotluse.

Suulise selgituse ajal märkis müügiloa hoidja ka, et ta kavatseb kohe pöörduda tagasi toimeaine varasema tootmisprotsessi juurde ning valideerida lõpptoote tootmisprotsess uuesti. Selle parandus- ja ennetusmeetmete kava ajakava on ebaselge.

Kokkuvõte ja järeldused

Selle menetluse kontekstis märkis müügiloa hoidja, et ta peab ravimi mittetäieliku väljastamise vea algpõhjuseks üht mais 2021 toimeaine tootmisprotsessis tehtud muudatust. Arvestades siiski pärast seda toimunud mitut tootmisprotsessi muudatust ja mitut tegurit, mis võisid põhjustada tuvastatud kvaliteediprobleeme, leidis veterinaarravimite komitee, et müügiloa hoidja peaks esitama täiendavad tõendid, et kinnitada tablettide mittetäieliku väljastamise aluspõhjust.

Müügiloa hoidja esitas tuvastatud kvaliteediprobleemide lahendamiseks mitmeid parandus- ja ennetusmeetmeid, millest on praeguseks rakendatud veel vähe. Komitee leidis, et esitatud tõendid ei ole piisavad tõendamaks, et need parandus- ja ennetusmeetmed suudavad lahendada tuvastatud kvaliteediprobleeme, ning märkis, et ravimiohutuse järelevalve aruanded hõlmavad partiisid, mis on toodetud pärast mõne nimetatud parandus- ja ennetusmeetme rakendamist. Lisaks sellele tuleks kavandatud parandus- ja ennetusmeetmete rakendamist täiendavalt hinnata muutmismenetluse käigus. Et ülejäänud parandus- ja ennetusmeetmed on veel rakendamata, leidis veterinaarravimite komitee, et ei ole võimalik teha järeldusi nende suutlikkuse kohta tagada asjakohase kvaliteediga partiide tootmine.

Kõik partiid, mille kohta on teatatud kõrvalnähtudest, on läbinud kõik protsessisisesed kontrollid ja lõpptoote vabastamise katsed. See näitab, et kehtestatud kontrollid ei ole piisavad, et tagada ravimi oluliste kvaliteediomaduste ühtlus, mis omakorda tagab veterinaarravimi rahuldava ja ühetaolise toimivuse kliinilisel näidustusel.

Praegused protsessisisesed kontrollid ja tootenõuded ei ole piisavalt eristavad ning praegu ei ole olemas katseid, mis tõendaksid parandus- ja ennetusmeetmete efektiivsust või eristaksid *in vivo* tablettide vastuvõetava ja vastuvõetamatu väljastamise kvaliteediga partiisid. Müügiloa hoidja ettepanekut kasutada ajutiselt valideerimata testi ilma määratletud katsetingimuste ja vastuvõetavuskriteeriumideta kuni eristava meetodi väljatöötamise ja valideerimiseni lõpptoote jaoks ei peeta asjakohaseks, et kinnitada partiide vastuvõetavat kvaliteeti.

Lisaks on veel välja töötamata muud leevendusmeetmed, millega vähendada regurgitatsiooni esinemissagedust ja parandada jälgitavust.

2. Ohutus

Kexxtone toimeaine (monensiin) on toksiline koertele. Monensiini kõige sagedamad kõrvalnähud koertel on anoreksia, oksendamine, lihaskõhklus, ataksia, progresseeruv parees/paralüüs, lamama jäämine, arütmia, epilepsiahood ja surm. Toksilisuse täpne mehhanism koertel ei ole teada.

Kvaliteedivea tõttu monensiinitablette sisaldavate booluste regurgitatsioon suurendab mittesihthõõrde (eelkõige koerte) mürgistusrisi. Seda suurenenud riski näib kinnitavat saagenenud teatamine koertel esinevatest kõrvalnähtudest (sh surmajuhtumitest) aastatel 2023–2024 (andmelao andmete põhjal), mis on seotud koerte kokkupuutega regurgiteeritud Kexxtone ravivahenditega.

Arutelu

Augustis 2022 esitas müügiloa hoidja ravimiohutuse järelevalve andmebaasis signaali, milles teatati 21 juhtumist (sh 8 surmajuhtumit) koertel ajavahemikul 1. august 2020 – 15. juuni 2022. Sel ajavahemikul olid koertel esinenud kliinilised nähud maksaensüümide sisalduse suurenemine, parees ja kollaps. Müügiloa hoidja järeldas, et tuleb jätkata koerte kokkupuute seiret.

Viimane signaal ravimiohutuse järelevalve andmebaasi edastati 31. jaanuaril 2024, kuid koerte kokkupuudet ei mainitud. Samas on andmelao analüüsi kohaselt laekunud 54 uut mürgistusjuhtumit, mis olid seotud koerte mürgistusega ajavahemikus jaanuar 2023 – märts 2024 (47 neist 2023. aastal).

Neis 2023. aastal ja 2024. aasta esimestel kuudel saadud juhtumites teatati, et koerad olid söönud teadmata koguses monensiini, ning need hõlmasid 40 surmajuhtumit koertel.

Veterinaarravimite komitee võttis teadmiseks järgmised olemasolevad riskivähendusmeetmed: hoiatused ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehel, ELi riikide veterinaararstide ja põllumajandustootjate teavitusprogrammid ja -materjalid, toimeaine monensiini reljeefne kirjeldus seadme pinnal, seadme ehituse ja selle omaduste pidev parendamine ja seadme rikkega seotud regurgitatsiooni minimeerimine, lõpptoodet eristava meetodi aktiivne arendamine, et tagada tableti asjakohane *in vivo* väljastamine ja seega minimeerida mittesihthiikidega kokkupuute potentsiaali. Vaatamata nendele meetmetele suurenes 2023. aastal koertel teatatud kõrvalnähtude arv ning kasv jätkub ka 2024. aastal.

Müügiloa hoidja oli arvamusel, et ravimiohutuse järelevalve andmed näitavad, et regurgitatsiooni suurem teatamine on seotud tablettide mittetäieliku väljastamise kvaliteedivea teadete sagenemisega, kuid see ei kajasta regurgitatsiooni tegelikku sagenemist, mistõttu risk koertele ei ole suurenenud tablettide mittetäieliku väljastamise tõttu.

Et täiendada juba olemasolevaid riskivähendusmeetmeid, tegi müügiloa hoidja ettepaneku suurendada ravimi pakendi märgistuse hoiatusi mittesihthiikide kokkupuute kohta, lisada igale üksiksilindrile lisahoiatus seoses koertega ning uurida võimalust lisada silindrisse mõruaine, et takistada selle tarbimist mittesihthiikide poolt. Müügiloa hoidja pakkus välja ka kogu ELi hõlmava täiendava teavituskampaania, mis käsitleks silindri hävitamist ning mittesihthiikide kokkupuute vältimist ja põllumajandusohhte üldiselt.

Kokkuvõte ja järeldused

Veterinaarravimite komitee leidis, et alates kvaliteedivea registreerimisest viitas korrelatsioon tablettide mittetäieliku väljastamisega regurgiteeritud seadmete ja mittesihthiigi (koerad) kõrvalnähtudest teatamise suurenemise vahel mittesihthiigi loomade mürgistusrisi suurenemisele.

Müügiloa hoidja väide, et risk mittesihthiikidele ei ole suurenenud, ei ole kooskõlas kättesaadavate ravimiohutuse järelevalve andmetega. Müügiloa hoidja esitatud teabe kohaselt näib, et tablettide mittetäieliku väljastamisega (st 95 päeva järel monensiinitablette sisaldavate boolustega) implantaadi regurgitatsiooni või liikumise teadete arv on suurenenud 2023. aastal. Peale selle, isegi kui nõustuti, et booluste regurgitatsiooni üldine sagedus ei ole suurenenud (vaid pigem on suurenenud neist teatamine monensiinitablettide esinemise tõttu), leiti, et selle kvaliteedivea tõttu on suurenenud risk mittesihthiikidele, sest on suurenenud monensiinitablette sisaldavate regurgiteeritud booluste teatatud arv.

Komitee märkis, et kuigi müügiloa hoidja väitis, et ta on tuvastatud kvaliteedivigade kõrvaldamiseks teatud määral kohandanud tootmisparameetreid ja on neid rakendanud alates märtsist 2022, on fakt, et 2023. aastal suurenes koerte mürgistustest (sh surmajuhtumitest) teatamine ja see kasv jätkub 2024. aastal, hõlmates ka partiisid, mis on toodetud alates märtsist 2022, mis viitab, et risk mittesihthiikidele on suurenenud vaatamata seni võetud riskivähendusmeetmetele.

Veterinaarravimite komitee märkis ka, et juba rakendatud mittesihthiikide Kexxtonega kokkupuute minimeerimise meetmed ei ole suutnud rahuldavalt vähendada kõrvalnähtude riski mittesihthiigil (koertel). Seoses müügiloa hoidja ettepanekuga täiendada praegusi riskivähendushoiatusi mittesihthiikide kokkupuute kohta ravimiteabes ja lisada igale silindrile reljeefne lisahoiatus leidis veterinaarravimite komitee, et need ei suudaks piisavalt vähendada monensiinitablette sisaldavate regurgiteeritud booluste põhjustatud suurenenud riski. Müügiloa hoidja ettepanekut uurida mõruaine seadmesse lisamise võimalust peetakse oluliseks; kuid et seda alles uuritakse, ei saa seda praegu pidada piisavaks meetmeks mittesihthiikidele avalduvate tuvastatud riskide vähendamisel.

3. Efektiivsus

Eespool kirjeldatud kvaliteediprobleemid on põhjustanud seadme regurgitatsiooni siis, kui see sisaldab veel monensiinitablette, mille tõttu ei saa ravitud loomad täiskoguses monensiini ettenähtud aja jooksul, mistõttu annus ei ole optimaalne. Tulemusena tõstatab see küsimusi veterinaarravimi efektiivsuse kohta. Ravimiohutuse järelevalve raames on saadud teateid efektiivsuse puudumise kohta.

Arutelu

Müügiloa hoidja esitas ravimiohutuse järelevalve andmebaasi 31. jaanuaril 2024 signaali, milles hinnati „efektiivsuse puudumise“ ja „regurgitatsiooni“ nähte seoses juhtumitega, mis olid seotud monensiinitablettide ebatäieliku väljastamisega vahendist. Arvesse võeti ka „implantaadi liikumise“ teated.

Ohusignaali aruanne sisaldas andmebaasis EudraVigilance Veterinary 2023. aastal teatatud juhtumeid, samuti alates veterinaarravimi esmakordsest turustamisest teatatud juhtumite koguarvu. 1. jaanuarist kuni 31. detsembrini 2023 teatati 81 „efektiivsuse puudumise“ juhtumist, 493 „implantaadi liikumise“ juhtumist (326 olid seotud tablettide mittetäieliku väljastamisega) ja 338 „regurgitatsiooni“ juhtumist (236 olid seotud tablettide mittetäieliku väljastamisega). Need teated moodustasid 2023. aastal kõigist seni vastavate dokumenteeritud nähtudega teadetest vastavalt 65%, 78% ja 82%, mis viitab, et 2023. aastal suurenes selliste teadete sagedus oluliselt võrreldes eelmiste aastatega.

8. perioodilise ohutusaruande hindamisel 2021. aastal arutas müügiloa hoidja seadme materjali asendamist purunemise vältimiseks materjaliga, millel on parem pingetaluvus. Seadme materjali muutus oli tingitud sellest, et tarnija lõpetas polüpropüleeni tootmise. Müügiloa hoidja märkis siiski, et eeldatavasti väheneb tiibade purunemine ja seega väheneb regurgitatsiooni esinemissagedus, ning müügiloa hoidja võttis kohustuse hinnata selle muudatuse mõju, jätkates regurgitatsiooniga seotud teadete jälgimist. Arvestades, et regurgiteeritud boolustest (milles oli veel tablette) teatati kui seoses selle kvaliteediveaga, ei olnud selge, mis mõju (kui üldse) on seadme materjali muutmisel või kui palju soodustavad purunenud tiivad booluste regurgitatsiooni. Seetõttu paluti müügiloa hoidjal esitada sellekohase ajakohastatud teabe kohta suuline selgitus veterinaarravimite komitee koosolekul aprillis 2024. Müügiloa hoidja kinnitas, et parema pingetaluvusega materjalile üleminek ei korreleerunud tootevigade ja/või regurgitatsioonijuhtumite ühegi suundumusega, mida jälgiti alates selle rakendamisest 2020. aastal.

Selle veterinaarravimi olemuse, st ravimi pideva vabastamisega ravivahendi tõttu tekitab suutmatus vabastada toimeainet kavandatud viisil ligikaudu 95 päeva jooksul kahtlusi, kas ravitavad loomad saavad vajaliku annuse monensiini. Regurgiteeritud seadmete ja tablettide mittetäieliku väljastamise seos ning suurenenud teatamine „efektiivsuse puudumisest“ alates 2021. aastast viitab mittetäieliku ja ebaoptimaalse annuse manustamise suuremale riskile ning seab kahtluse alla veterinaarravimi efektiivsuse kavandatud näidustusel. Pärast veterinaarravimite manustamist eeldavad kasutajad, et ravim püsib *in situ* ja manustab ravitavale loomale monensiini ligikaudu 95 päeva, vähendades sellega ketoosi esinemissagedust poegimiseelses ja poegimisjärgses perioodis piimalehmadel ja mullikatel, kellel võib eeldatavasti tekkida ketoos. Monensiini mittetäielik väljastamine monensiinitablette sisaldavate booluste regurgitatsiooni tõttu põhjustab riski ravitavatele loomadele seoses ebaoptimaalse/mittetäieliku annuse manustamisega.

Müügiloa hoidja leidis, et kuigi on palju teateid oletatavast efektiivsuse puudumisest, sisaldasid vähesed teated piisavalt andmed, et kinnitada kliinilise ketoosi teket ravitud loomadel, ning paljudes teadetes eeldati, et efektiivsuse puudumist monensiinitablettide olemasolu tõttu regurgiteeritud boolustes. Kuigi tunnistades, et ravimiohutuse järelevalve aruanded ei pruugi alati sisaldada piisavalt teavet selgitamiseks, kas teatatud „efektiivsuse puudumine“ on praktikas kinnitatud, tuleb siiski

arvestada, et kui boolus on regurgiteeritud siis, kui see veel sisaldab monensiinitablette, ei ole ravitavale loomale manustatud kavandatud annust ning seega on ravitavale loomale manustatud monensiini kogus väiksem kui annus, mille alusel tõendati efektiivsus müügiloa andmisel. Neil asjaoludel ei saa eeldada veterinaarravimi efektiivsust.

Selle kvaliteedivea uurimise ajal esitatud küsimustele vastates esitas müügiloa hoidja järgmise teabe:

2023	jaanuar–märts		aprill–juuni		juuli–september		oktoober–detsember		jaanuar–detsember	
	NÄHT	Juhtu mite arv	Mittetäi elik väljastamine	Juhtu mite arv	Mittetäi elik väljastamine	Juhtu mite arv	Mittetäi elik väljastamine	Juhtu mite arv	Mittetäi elik väljastamine	Juhtu mite arv
Regurgitatsioon	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Implantaadi liikumine	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitatsioon või implantaadi liikumine	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Ravimiviga*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Nagu on esitatud IRISis		63		77		87		112		339

*Puuduvad juhtumid koodiga „Ravimiviga ilma muude nähtudeta“, „Implantaadi liikumine või regurgitatsioon“

Tabelis on esitatud „regurgitatsiooni“, „implantaadi liikumise“ ja „ravimivea“ juhtumid seoses tablettide mittetäieliku väljastamise probleemiga 2023. aastal, kvartalite kaupa. On näha, et suurel osal 2023. aastal teatatud juhtumitest, mille korral esinesid eespool nimetatud nähud, ilmnisid ka ravimi vabastamise probleemid.

Kokkuvõte ja järeldused

Arvestades Kexxtone efektiivsuse puudumist kinnitavate ravimiohutuse järelevalve aruannete arvu suurenemist alates kvaliteediveast teatamisest ning tablettide mittetäieliku väljastamisega booluste regurgitatsiooni olulisest suurenemist 2023. aastal (mis jätkub ka 2024. aastal), järeldas veterinaarravimite komitee, et selle veterinaarravimi efektiivsusega seoses tekib tõsiseid probleeme.

Veterinaarravimite komitee leidis, et suutmatus vabastada kogu näidustatud monensiiniannust eeldatud annustamisperioodi jooksul (ligikaudu 95 päeva) seab kahtluse alla veterinaarravimi efektiivsuse. Komitee jõudis ka järeldusele, et kuna müügiloa hoidja ei suuda tagada, et tuvastatud kvaliteediprobleeme praegu turul olevates partiides ei esine, on kahjustatud praegu turustatavate Kexxtone partiide efektiivsus.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine

Selles menetluses paluti müügiloa hoidjal selgitada, kas Kexxtone kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt positiivne ning kas praegu turustatavaid ja turule lastavaid partiisid võib pidada ohtlikuks loomade tervisele või keskkonnale.

Aprillis 2024 peetud suulise selgituse ajal juhtis müügiloa hoidja tähelepanu asjaolule, et Kexxtone on ainus turustatav veterinaarravim, mis on konkreetselt näidustatud ketoosi esinemissageduse vähendamiseks. Komitee leidis siiski, et ketoosi ennetamiseks on veel muid meetmeid, näiteks tagada ohutu söötmine ja toiduvalik, mis tagab vajalikud toitained hilisel kinnisperioodil või vahetult pärast poegimist. Ketoosi ennetamiseks ja raviks lehmadel on turul ka alternatiive.

Lisaks on oluline märkida, et raviminappuse kontaktpunktide töörühm EMAs hindas Kexxtone võimaliku nappuse kriitilist tähtsust Euroopa Liidus. Kuigi kõik ELi/EMP veterinaarravimite pädevad asutused ei ole esindatud raviminappuse kontaktpunktide töörühmas (21 riiklikku pädevat asutust), vastas uuringule 15 riiklikku pädevat asutust, kellest ükski ei pidanud selle veterinaarravimi nappust kriitiliseks. Lisaks tõendasid uuringud, et on olemas alternatiivid ketoosi raviks veistel. Saadud tagasiside põhjal järeldati, et Kexxtone nappusel ei oleks ELi/EMP liikmesriikidele olulist mõju.

Olles kaalunud kõiki müügiloa hoidja esitatud selgitusi, mida on kirjeldatud jaotistes eespool, jõudis veterinaarravimite komitee järeldusele, et tuvastatud kvaliteediprobleemid kahjustavad Kexxtone efektiivsust, takistades ravitavatel veistel saada monensiini annust, mille alusel tõendati efektiivsus müügiloa andmise ajal. Lisaks on need kvaliteediprobleemid põhjustanud mittesihtliikide kokkupuute toimeaine monensiiniga, mis omakorda on põhjustanud mürgistus- ja surmajuhtumeid koertel. Kokkuvõttes järeldas veterinaarravimite komitee, et veistel kasutatava ravimi Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastava intraruminaalse ravivahendi kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam positiivne, kuni ei ole rahuldavalt lahendatud tuvastatud kvaliteediprobleemide tõttu esiletoodud probleemid.

Oluline on märkida, et veterinaarravimite komitee kaalus selle menetluse kontekstis nõuetekohaselt müügiloa hoidja ettepanekut võtta tagasi ainult partiid, mis on toodetud ajavahemikus juuli 2021 – märts 2022, kuid otsustas, et see oleks ebapiisav järgmistel põhjustel.

- Müügiloa hoidja märkis, et tablettide mittetäieliku väljastamise põhjus on toimeaine tootmisprotsessi muudatuse rakendamine mais 2021. Kui müügiloa hoidja ettepanek algpõhjuse kohta on õige, ei ole võimalik pidada väljastatud partiide kvaliteeti usaldusväärseks, enne kui muudatus on tagasi pööratud.
- Lõpptootes märtsis 2022 ja novembris 2023 tehtud tootmismuudatused ei olnud piisavad mittetäieliku väljastamise probleemi lahendamiseks. Seda kinnitab veel asjaolu, et vähemalt 24 partiid, mis toodeti 2022. aasta märtsist augustini, olid seotud sarnaste teatatud kõrvalnähtudega.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee arutas määruse (EL) 2019/6 artikli 130 lõike 4 alusel algatatud menetlust veistel kasutatava ravimi Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastava intraruminaalse ravivahendi kohta (monensiin).
- Veterinaarravimite komitee märkis, et Kexxtone korral tuvastatud kvaliteediprobleemid põhjustavad vahendi regurgitatsiooni, kuigi see sisaldab veel monensiinitablette.

- Veterinaarravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed, sealhulgas müügiloa hoidja kirjalikult ja suuliselt esitatud andmed Kexxtone kvaliteedivigade kohta, võimaliku efektiivsuse puudumise kohta veistel, kõrvalnähtude kohta mittesihtliigil (koertel) ning veterinaarravimi kasulikkuse ja riski üldise tasakaalu kohta.
- Veterinaarravimite komitee märkis, et praegu puudub valideeritud meetod, mis võimaldaks eristada vastuvõetava ja vastuvõetamatu kvaliteediga partiisid seoses tablettide väljastamisega *in vivo*.
- Veterinaarravimite komitee märkis, et kuigi tootmisprotsessis on rakendatud mõningaid parandus- ja ennetusmeetmeid, ei ole nende meetmete efektiivsus tablettide mittetäieliku väljastamise vähendamisel piisavalt tõendatud ega kinnitatud, arvestades jätkuvaid ravimiohutuse järelevalve aruandeid partiide kohta, mis on toodetud pärast muudatuste rakendamist.
- Veterinaarravimite komitee märkis ka, et müügiloa hoidja ei ole veel algatanud muudatuste tegemise menetlusi mõne tuvastatud parandus- ja ennetusmeetme rakendamiseks.
- Veterinaarravimite komitee oli arvamusel, et tõendid mittesihtliigi (koerte) suurema kokkupuute riski kohta regurgiteeritud vahenditega, mis sisaldavad veel lahustumata tablette, tekitavad tõsiseid ohutusprobleeme. Jätkuvalt teatatakse rasketest kõrvalnähtudest koertel, sealhulgas surmajuhtumitest. 2023. aastal teatati 30 surmajuhtumist koertel ja 2024. aasta esimese kolme kuu jooksul teatati üheksast surmajuhtumist koertel.
- Veterinaarravimite komitee võttis teadmiseks kõik müügiloa hoidja esitatud riskivähendusmeetmete ettepanekud ja järeldas, et juba võetud meetmed ei ole rahuldavalt vähendanud kõrvalnähtude riski mittesihtliigil (koertel), ning selle riski vastu kavandatud lisameetmeid ei saa kohe rakendada.
- Veterinaarravimite komitee märkis ravimiohutuse järelevalve selliste teadete arvu suurenemist, mis toetavad Kexxtone efektiivsuse puudumist ja monensiinitablette sisaldavate regurgiteeritud booluste arvu suurenemist. Tablettide ravitavatele veistele seadmest kavandatud väljastamise puudustel on negatiivne mõju ravitavate loomade võimalikkusele saada õige monensiiniannus vastavalt veterinaarravimi näidustusele ja müügiloas ette nähtud raviperioodile, mis kahjustab veterinaarravimi efektiivsust.

Eltoodu põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et seni, kuni on rahuldavalt lahendamata tuvastatud kvaliteediprobleemidega seoses esile tõstetud probleemid, ei ole veistel kasutatava ravimi Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastava intraruminaalse ravivahendi kasulikkuse ja riski tasakaal enam positiivne.

Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee peatada ravimi Kexxtone müügiloa (EU/2/12/145/001-003).

Peale selle leidis veterinaarravimite komitee edasise kokkupuute ennetamise ja seega edasiste raskete kõrvalnähtude riski minimeerimise ettevaatusabinõuna, et arvestades turustamisahelas kättesaadava veterinaarravimi hinnangulist kogust, tuleb kõik selle veterinaarravimi partiid turult tagasi võtta turustusahela kõigilt tasanditelt – hulgimüüjatelt, jaemüüjatelt ja kasutajatelt (loomaarstid/põllumajandustootjad).

Lisaks soovitas veterinaarravimite komitee, et müügiloa hoidja peab esitama teemapõhise teavituskava ja loomatervishoiutöötajate teatise, mida levitatakse veterinaararstide ja teiste loomatervishoiutöötajate teavitamiseks müügiloa peatamisest. See on kooskõlas veterinaarravimite

ravimiohutuse järelvalve hea tava suunistega¹ ning dokumendid tuleb esitada veterinaarravimite komiteele vastuvõtmiseks veterinaarravimite komitee koosolekul mais 2024.

Kexxtone müügiloa peatamise tühistamiseks peaks müügiloa hoidja rahuldavalt käsitlema allpool kirjeldatud tingimusi ja esitama usaldusväärsed teaduslikud tõendid veterinaarravimi kasulikkuse ja riski positiivse tasakaalu kohta.

¹ Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). Module: veterinary pharmacovigilance communication ([EMA/63454/2021](#))

II lisa

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused

Ravimi Kexxtone 32,4 g toimeainet pidevalt vabastava veiste intraruminaalse ravivahendi müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja esitama usaldusväärsed teaduslikud tõendid veterinaarravimi kasulikkuse ja riski positiivse tasakaalu kohta.

Müügiloa hoidja peab täitma järgmised tingimused:

1. tablettide mittetäieliku väljastamise põhjus tuleb täiendavalt kinnitada ning selle kõrvaldamiseks tuleb rakendada asjakohaseid parandus- ja ennetusmeetmeid, mis peavad hõlmama vähemalt järgmist:
 - a. töötada välja eristav lõpptoote vabastamise meetod, mis võimaldab eristada vastuvõetava ja vastuvõetamatu kvaliteediga partiisid seoses tablettide väljastamisega *in vivo*, ning lisada see uus katse vabastamisnõuetesse;
 - b. rakendada täiendavaid tootmisaegseid erikontrolle toimeaine ja graanulite suhtes enne tablettide tootmist ja muid protsessikontrolle, mis on olulised *in vivo* väljastamise kontrollimisel;
 - c. määratleda granuleerimisprotsessi konkreetset muudatused ja kohandada protsessisisest kontrolli;
2. võtta asjakohaseid meetmeid tagamaks, et tulevikus toodetud silindrid on kergesti tuvastatavad, isegi kui mõlemad tiivad on eemaldatud;
3. esitada teavitusstrateegia, et suurendada teadlikkust monensiinitablette sisaldavate regurgiteeritud booluste riskidest mittesihthiikidele.

Müügiluba soovitatakse peatada, kuni kõik tingimused on rahuldavalt täidetud. Tuleb esitada asjakohased muutmistaotlused eespool nimetatud tingimuste kohta, kui nõutav.