

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības apturēšanai

Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīces ievadišanai spureklī liellopiem zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīce ievadišanai spureklī liellopiem (turpmāk tekstā — “Kexxtone”) ir veterinārās zāles (VZ), kas satur aktīvo vielu monenzīnu. Tās tika reģistrētas 2013. gadā, izmantojot centralizēto procedūru, un tās ir paredzētas ketozes sastopamības mazināšanai grūsnām, slaucamām govīm/telēm, kam prognozēta ketozes rašanās.

Kexxtone ir nātrija monenzīna preparāts ar kontrolētu aktīvās vielas izdalīšanos tablešu formā, kas ir ievietots polipropilēna padeves ierīcē. Ierīces plastmasas cilindrā, kas ir aprīkots ar plastmasas fiksācijas spārniņiem, ir saliktas divpadsmit tabletes. Šāda veida zāļu formu liellopiem bieži dēvē par bolu preparātu, un šī terminoloģija ir izmantota arī šajā dokumentā. Plastmasas cilindrā ir atvere, caur kuru tabletes spureklī tiek pakļautas mitruma iedarbībai. Kad tabletes atrodas spureklī, tās caur atveri uzsūc ūdeni, veidojot mīkstu gelu, kas pēc tam ar atsperes palīdzību tiek izspiests caur atveri, kā rezultātā tabletes tiek spiestas atveres virzienā, lai nodrošinātu nepārtrauktu zāļu atbrīvošanos visā zāļu izdalīšanās periodā. Paredzēts, ka ierīce paliks spureklī vismaz aptuveni 95 zāļu padeves dienas, tomēr, ja spureklī spārniņi atdalās no cilindra, ierīce tiek atrīta.

Pēc Kexxtone kvalitātes nepilnībām, kas izraisīja monenzīna tabletes joprojām saturošas ierīces atrīšanas gadījumus, un ar šīm VZ saistīto nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanos sugām, kas nav mērķa sugas (suņiem), tika uzsākta kvalitātes nepilnības procedūra. Šīs procedūras laikā radās šādas bažas:

- a) Plānotās tablešu izdalīšanās no ierīces traucējumi ārstētajiem dzīvniekiem rada šaubas par to, vai ārstētie dzīvnieki saņem pareizu devu; savukārt nepietiekamas devas uzņemšana var radīt jautājumus par VZ efektivitāti. Farmakovigilances ietvaros ir saņemti ziņojumi par efektivitātes trūkumu.
- b) Tādu ierīču atrīšana, kurās joprojām ir monenzīna tabletes, var pakļaut citas dzīvnieku sugas VZ iedarbībai. 2023. gadā tika ziņots par 31 suņu nāves gadījumu, kas saistīts ar atrītu Kexxtone ierīču iedarbību uz suņiem.

Kexxtone reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvoja, ka kvalitātes problēmas attiecās tikai uz noteiktām partijām, kas ražotas konkrētā periodā (laikā no 2021. gada jūlija līdz novembrim), un norādīja, ka ir atsauktas 57 šajā periodā ražotas partijas. Tomēr nav skaidrs, cik no šajā periodā saražotajām partijām ir izlaistas, un kāpēc reģistrācijas apliecības īpašnieks izlēma bloķēt tikai šajā periodā ražotās partijas, neraugoties uz to, ka visas partijas tehniski atbilda reģistrācijas apliecībā norādītajām specifikācijām.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks 2022. gada martā un 2023. gada novembrī veica dažus gatavā produkta ražošanas parametru pielāgojumus procesa validācijā apstiprinātajos diapazonos, lai novērstu konstatētās kvalitātes nepilnības (traucētu plānoto monenzīna tablešu izdalīšanos no ierīces). Līdz ar to saistībā ar šīm izmaiņām reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza nevienu izmaiņu pieteikumu, lai grozītu ražošanas un kontroles metodes vai pašreizējās specifikācijas.

Zāļu partijas, kas nav ražotas konkrētajā periodā, ir bijušas saistītas ar ziņojumiem par nevēlamām blakusparādībām, kas radušās kvalitātes nepilnību dēļ. Turklāt ziņoto nevēlamo blakusparādību skaits (saistībā ar “atrīšanu”, “implanta pārvietošanos”, “efektivitātes trūkumu” vai “produkta defektu”) 2023. gadā palielinājās, un šī tendence turpinājās 2024. gada pirmajos mēnešos.

Pamatojoties uz visu iepriekš minēto, Eiropas Komisija (EK) uzskatīja, ka nav pamata secināt, ka 2022. gada martā un 2023. gada novembrī ieviestās ražošanas procesa korekcijas ir spējušas apmierinoši atrisināt konstatētās ar kvalitāti saistītās problēmas.

Tāpēc 2024. gada 14. martā EK iesniedza pieprasījumu Veterināro zāļu komitejai (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) uzsākt procedūru saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 130. panta 4. punktu attiecībā uz centralizēti reģistrētām VZ — Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīci ievietošanai spureklī liellopiem.

CVMP tika lūgts sniegt zinātnisku atzinumu par to, vai:

- Kexxtone ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva saskaņā ar spēkā esošajiem reģistrācijas nosacījumiem, tostarp dokumentācijā ietvertajiem ražošanas un kontroles aspektiem;
- tirgū laistās Kexxtone partijas rada risku dzīvnieku veselībai vai videi un līdz ar to, vai reģistrācijas apliecības īpašniekam būtu jāuzliek par pienākumu atsaukt šīs partijas;
- reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic specifiski pasākumi/darbības, lai nodrošinātu pozitīvu Kexxtone ieguvumu un riska attiecību. Apstiprinošas atbildes gadījumā būtu jāidentificē šādi pasākumi/darbības.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2024. gada 29. martā paziņoja Aģentūrai, ka saskaņā ar procedūru, kurā šis jautājums sākotnēji tika izvērtēts saistībā ar kvalitātes nepilnībām, un gaidot 130. panta 4. punkta procedūras iznākumu, tas ir proaktīvi apturējis Kexxtone tirdzniecību ES.

130. panta 4. punkta procedūras ietvaros reģistrācijas apliecības īpašnieks tika aicināts 2024. gada 16. aprīlī sniegt CVMP mutisku skaidrojumu. CVMP ņēma vērā visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedzis rakstiski un mutiskā skaidrojuma laikā. Turpmāk ir iekļauts visbūtiskākās informācijas kopsavilkums.

2. Zinātniskais novērtējums

Kexxtone kvalitātes nepilnības ir izraisījušas ierīces atrīšanu, kamēr tā joprojām satur monenzīna tabletes. Šādi notikumi rada bažas par efektivitāti mērķa sugai liellopiem un VZ iedarbību uz citām dzīvnieku sugām (ziņots par nevēlamām blakusparādībām suņiem, kas nav mērķa suga).

1. Kvalitātes aspekti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzsāka izmeklēšanu, kas bija vērsta uz laikā no 2021. gada jūlija līdz novembrim saražoto partiju kvalitāti, un apstiprināja, ka ir identificējis potenciālo pamatcēloni — izmaiņas ražošanā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica dažas izmaiņas ražošanas parametros, lai novērstu konstatētās kvalitātes nepilnības. Konkrētāk, 2022. gada martā tika ieviestas izmaiņas galaprodukta standarta ražošanas procesā, un 2023. gada novembrī tika ieviestas vēl citas izmaiņas, kas aprakstītas turpmāk.

Tomēr, neraugoties uz šo procesa izmaiņu ieviešanu, ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām ir saņemti arī saistībā ar partijām, kas ražotas pēc 2022. gada marta. Tāpēc līdz šim ieviestās izmaiņas nav bijušas efektīvas, un reģistrācijas apliecības īpašnieks šīs procedūras kontekstā ir ierosinājis veikt vairākus papildu korektīvos un preventīvos pasākumus (corrective and preventive actions; CAPA), kuru īstenošanai būs nepieciešamas reģistrācijas nosacījumu izmaiņas, bet šie pasākumi vēl nav īstenoti. Tie ir šādi:

- Reģistrēt konkrētas izmaiņas granulēšanas procesā.

- Pirms tablešu izgatavošanas īstenot konkrētus aktīvās vielas un granulu ražošanas procesa kontroles papildpasākumus.
- Atgriezties pie iepriekšējā aktīvās vielas ražošanas procesa, atceļot divas izmaiņas, kas izdarītas aktīvās vielas ražošanas procesā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir konstatējis, ka viena no šīm izmaiņām ir galvenais nepilnīgas tablešu izdalīšanās *in vivo* cēlonis.
- Norādīt veidnes numuru cilindra augšdaļā, lai uzlabotu izsekojamību un ļautu identificēt atrītā cilindra partiju arī tad, ja tam nav spārniņu.
- Uzlabot veidnes un spārniņu konstrukciju, lai samazinātu atrišanas gadījumu biežumu.
- Izstrādāt jutīgu gatavā produkta pārbaudes metodi, lai nošķirtu pieņemamas un nepieņemamas kvalitātes partijas.

Diskusija

Šīs procedūras kontekstā reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka tas uzskata, ka viena no izmaiņām, kas ieviesta aktīvās vielas ražošanas procesā 2021. gada maijā, ir ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos saistītā produkta defekta ("identificētās kvalitātes problēmas") galvenais cēlonis. Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto informāciju, šī izmaiņa izraisīja izmaiņas Kexxtone mikronizācijas un granulācijas procesos.

2022. gada martā granulēšanas iekārtas iestatījumos tika izdarītas izmaiņas. Vēl viena procesa izmaiņa tika ieviesta 2023. gada novembrī granulēšanas procesā. Šīs izmaiņas netika iesniegtas kā reģistrācijas nosacījumu izmaiņas, jo reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka tās atbilst saskaņā ar apstiprināto procesa validāciju apstiprinātajiem VZ diapazoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka procesa uzraudzība pirms un pēc 2023. gada novembrī granulēšanas procesā ieviestajām izmaiņām uzrādīja granulu izmaiņas, kas, pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka domām, uzlabo to kvalitāti un nodrošina atbilstošu zāļu izdalīšanu *in vivo*. Viens no reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajiem korektīvajiem un preventīvajiem pasākumiem ir papildu procesa iekšējā kontrole, lai ietvertu granulu specifiskāciju.

Tagad ir pierādīts, ka Kexxtone izlaides specifiskācijā iekļautais gela izstumšanas tests nespēj atšķirt partijas ar pieņemamu un nepieņemamu tablešu izdalīšanos *in vivo*. Sniedzot mutisku skaidrojumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēmas izstrādāt jutīgu metodi gatavajam produktam, lai atšķirtu pieņemamas un nepieņemamas kvalitātes partijas. Šis tests pašlaik tiek izstrādāts, un reģistrācijas apliecības īpašnieks nevarēja norādīt precīzu izstrādes beigu termiņu. Kamēr šāda metode nav izstrādāta un apstiprināta, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izmantot vēl vienu testu pieņemamas tablešu izdalīšanās prognozēšanai, kas tika izmantota zāļu izstrādes un ražošanas izmaiņu ieviešanas laikā. Tomēr šī metode nav apstiprināta kā reģistrācijas apliecības daļa, tā nav validēta un tai nav noteikti pieņemamības kritēriji. Metodi izmanto tikai salīdzinošiem mērķiem.

Attiecībā uz aktīvās vielas un granulu ražošanas procesa kontroles papildu robežvērtībām reģistrācijas apliecības īpašnieks apņēmas iesniegt izmaiņas.

Ierosinātais korektīvais un preventīvais pasākums VZ izsekojamības uzlabošanai reālos lietošanas apstākļos atrišanas gadījumā paredz tādas ierīces stobriņa marķēšanas sistēmas ieviešanu, lai informācija tiktu saglabāta pat tad, ja abi spārniņi ir atdalījušies. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iesniegt izmaiņu pieteikumu.

Korektīvais un preventīvais pasākums, kura mērķis ir uzlabot spārniņu konstrukciju, lai palielinātu to izturību, ir ierosināts ar mērķi samazināt atrišanas biežumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iesniegt izmaiņu pieteikumu.

Mutiskā skaidrojuma laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl norādīja, ka tas plāno nekavējoties atgriezties pie iepriekšējā aktīvās vielas ražošanas procesa un atkārtoti apstiprināt gatavā produkta ražošanas procesu. Šī korektīvā un preventīvā pasākuma īstenošanas termiņš ir neskaidrs.

Kopsavilkums un secinājumi

Šīs procedūras kontekstā reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka tas uzskata, ka viena no izmaiņām, kas ieviesta aktīvās vielas ražošanas procesā 2021. gada maijā, ir ar nepilnīgu zāļu izdalīšanos saistītā defekta galvenais cēlonis. Tomēr, ņemot vērā vairākkārtējās izmaiņas, kas notikušas ražošanas procesā pēc tam, un vairākus faktorus, kas varētu būt veicinājuši identificētās kvalitātes problēmas, CVMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāsniedz papildu pierādījumi, lai apstiprinātu nepilnīgas tablešu izdalīšanās galveno iemeslu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja vairākus korektīvus un preventīvus pasākumus, lai risinātu konstatētās kvalitātes problēmas, un līdz šim ir īstenoti tikai daži no tiem. Komiteja uzskatīja, ka iesniegtie pierādījumi nav pietiekami, lai pierādītu, ka ar šiem korektīvajiem un preventīvajiem pasākumiem ir iespējams risināt konstatētās kvalitātes problēmas, un atzīmēja, ka par partijām, kas ražotas pēc dažu šo korektīvo un preventīvo pasākumu veikšanas, ir saņemti farmakovigilances ziņojumi. Turklāt ierosināto korektīvo un preventīvo pasākumu īstenošana būtu detalizētāk jānovērtē saskaņā ar izmaiņu procedūru. Tā kā pārējie korektīvie un preventīvie pasākumi vēl ir jāievieš, CVMP uzskatīja, ka nav iespējams izdarīt secinājumus par to spēju nodrošināt atbilstošas kvalitātes partiju ražošanu.

Visām partijām, saistībā ar kurām ir saņemti ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām, ir veiktas visas procesa kontroles un gatavā produkta izlaides pārbaudes. Tas liecina, ka ieviestās kontroles nav pietiekamas, lai nodrošinātu svarīgu produkta kvalitātes īpašību viendabīgumu, kas savukārt nodrošina apmierinošu un konsekventu VZ iedarbību klīniskajā praksē.

Pašreizējās procesa kontroles un produkta specifikācijas nav pietiekami detalizētas, un pašlaik nav pieejami testi, kas pierādītu korektīvo un preventīvo pasākumu efektivitāti vai dotu iespēju atšķirt pieņemamas un nepieņemamas kvalitātes partijas attiecībā uz tablešu izdalīšanos *in vivo*. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums uz laiku izmantot nevalidētu testu, kuram nav definēti testa nosacījumi un pieņemamības kritēriji, līdz tiks izstrādāta un apstiprināta jutīga gatavā produkta testēšanas metode, netiek uzskatīts par piemērotu, lai apstiprinātu, ka partiju kvalitāte būs pieņemama.

Turklāt vēl nav īstenoti arī citi ietekmes mazināšanas pasākumi, lai samazinātu atrišanas sastopamību un uzlabotu izsekojamību.

2. Drošuma aspekti

Kexxtone aktīvā viela (monenzīns) ir toksiska suņiem. Visbiežāk novērotās monenzīna blakusparādības suņiem ir anoreksija, vemšana, muskuļu vājums, ataksija, progresējoša parēze/paralīze, guļus stāvoklis, aritmijas, krampji un nāve. Precīzs toksicitātes mehānisms suņiem nav zināms.

Monenzīna tabletes saturošu bolu atrišana šīs kvalitātes nepilnības dēļ rada paaugstinātu saindēšanās risku sugām, kuras nav mērķa sugas (īpaši suņiem). Šo palielināto risku, ņemot vērā, apstiprina biežāki ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām (tai skaitā nāves gadījumiem) suņiem 2023./2024. gadā (pamatojoties uz datiem datu noliktavā) saistībā ar suņu pakļaušanu atrīto Kexxtone ierīču iedarbībai.

Diskusija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2022. gada augustā iesniedza signālu farmakovigilances datu bāzē, ziņojot par 21 gadījumu (tai skaitā 8 nāves gadījumiem) suņiem laikposmā no 2020. gada 1. augusta

līdz 2022. gada 15. jūnijam. Šajā periodā klīniskās pazīmes suņiem bija paaugstināts aknu enzīmu līmenis, parēze un kolapss. Reģistrācijas apliecības īpašnieks secināja, ka jāturpina uzraudzīt iedarbību uz suņiem.

Jaunākā informācija farmakovigilances datu bāzē tika iesniegta 2024. gada 31. janvārī, bet netika minēta iedarbība uz suņiem. Tomēr saskaņā ar datu noliktavas analīzi laikposmā no 2023. gada janvāra līdz 2024. gada martam ir saņemta informācija par 54 jauniem gadījumiem saistībā ar intoksikāciju suņiem (47 no tiem 2023. gadā). Ziņojumos, kas saņemti 2023. gadā un 2024. gada pirmajos mēnešos, norādīts, ka suņi ir apēduši nezināmu monenzīna daudzumu, un tā rezultātā ir miruši 40 suņi.

CVMP ņēma vērā esošos riska mazināšanas pasākumus: brīdinājumus zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā; izglītības programmas un materiālus veterinārārstiem un lauksaimniekiem ES valstīs; izceltu aktīvās vielas monenzīna aprakstu uz ierīces; ierīces konstrukcijas un īpašību pastāvīgu uzlabošanu un pārvaldību, lai mazinātu atrišanas gadījumu biežumu saistībā ar ierīces atteici; jutīgas gatavā produkta pārbaudes metodes aktīvu izstrādi, lai nodrošinātu atbilstošu tablešu izdalīšanos *in vivo* un tādējādi samazinātu iespējamo iedarbību uz sugām, kas nav mērķa sugas. Tomēr, neraugoties uz šiem pasākumiem, 2023. gadā ir palielinājies ziņoto nevēlamo blakusparādību skaits suņiem, un tas turpina palielināties 2024. gadā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka farmakovigilances dati norāda, ka biežāki ziņojumi par atrišanu ir saistīti ar biežākiem ziņojumiem par kvalitātes nepilnību, kas izraisa nepilnīgu tablešu izdalīšanos, bet neatpoguļo faktisko atrišanas biežuma pieaugumu, un tādēļ nepilnīgas tablešu izdalīšanās rezultātā risks suņiem nav palielinājies.

Lai papildinātu jau esošos riska mazināšanas pasākumus, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja uz zāļu iepakojuma marķējuma izvietot vairāk brīdinājumu par iedarbību uz sugām, kas nav mērķa sugas, uz katra cilindra norādīt papildu brīdinājumu attiecībā uz suņiem un izpētīt iespēju iekļaut rūgto līdzekli kapsulā, lai atturētu nemērķa sugu dzīvniekus no to uzņemšanas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl ierosināja ES mēroga papildu izglītojošo kampaņu par cilindra iznīcināšanu, izvairīšanos no citu dzīvnieku, kas nav mērķa sugas, pakļaušanas šo zāļu iedarbībai un lauksaimniecības riskiem kopumā.

Kopsavilkums un secinājumi

CVMP uzskatīja, ka saistība starp atrītām ierīcēm ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos un biežākiem ziņojumiem par nevēlamām blakusparādībām sugām, kas nav mērķa sugas (suņiem) kopš kvalitātes nepilnības reģistrēšanas liecina par palielinātu intoksikācijas risku citiem dzīvniekiem, nevis mērķa sugām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka apgalvojums, ka risks sugām, kuras nav mērķa sugas, nav palielināts, neatbilst pieejamajiem farmakovigilances datiem. Patiesi, saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto informāciju, šķiet, ka 2023. gadā ir pieaudzis ziņojumu skaits par implantu atrišanu vai pārvietošanos, kas saistīta ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos (t. i., monenzīna tabletes saturošiem boliem pēc 95 dienām). Turklāt, pat pieņemot, ka bolu atrišanas biežums kopumā nav palielinājies (bet monenzīna tablešu klātbūtnes dēļ par šādiem gadījumiem ir ziņots biežāk), tika uzskatīts, ka šīs kvalitātes nepilnības dēļ ir palielinājies risks sugām, kas nav mērķa sugas, jo biežāk ir ziņots par monezīna tabletes saturošu bolu atrišanu.

Komiteja ņēma vērā, ka, lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvoja, ka ir veicis dažas ražošanas parametru korekcijas, lai novērstu konstatētās kvalitātes nepilnības, un īstenojis šīs korekcijas kopš 2022. gada marta, tomēr ziņojumu skaits par suņu intoksikāciju (tostarp nāves gadījumiem) 2023. gadā palielinājās un 2024. gadā šādu ziņojumu skaits turpina pieaugt, un ietver

partijas, kas ražotas kopš 2022. gada marta, un tas liecina, ka, neraugoties uz līdz šim īstenotajiem riska mazināšanas pasākumiem, joprojām ir palielināts risks sugām, kas nav mērķa sugas.

CVMP arī ņēma vērā, ka jau ieviestie pasākumi ar mērķi mazināt Kexxtone iedarbību uz sugām, kas nav mērķa sugas, nav spējuši apmierinoši novērst nevēlamo blakusparādību risku suņiem, kas nav mērķa suga. Attiecībā uz reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumu papildināt esošos uz zāļu iepakojuma izvietotos riska mazināšanas brīdinājumus par iedarbību uz sugām, kas nav mērķa sugas, un izvietot papildu brīdinājumu uz katra cilindra, CVMP uzskatīja, ka tas nespēs pienācīgi novērst paaugstināto risku, ko rada monenzīna tabletes saturošu bolu atgrūšana. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums izpētīt iespēju pievienot ierīces sastāvam rūgtvielu tiek uzskatīts par īstenošanas vērtu, tomēr, tā kā pašlaik notiek tikai tā izpēte, šobrīd to nevar uzskatīt par piemērotu pasākumu identificēto risku novēršanai attiecībā uz sugām, kas nav mērķa sugas.

3. Efektivitātes aspekti

Iepriekš aprakstītās identificētās kvalitātes problēmas ir izraisījušas ierīces atrīšanu, lai gan tā joprojām satur monenzīna tabletes, kā rezultātā ārstētie dzīvnieki paredzēto laiku nesāņem pilnu monenzīna daudzumu, līdz ar to zāļu deva nav optimāla. Līdz ar to rodas jautājumi par VZ efektivitāti. Farmakovigilances ietvaros ir saņemti ziņojumi par efektivitātes trūkumu.

Diskusija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2024. gada 31. janvārī iesniedza signālu Farmakovigilances datubāzei, novērtējot pazīmes, kas liecina par "efektivitātes trūkumu" un "atrīšanu" saistībā ar monenzīna tablešu nepilnīgu izdalīšanos no ierīces. Tika ņemti vērā arī ziņojumi par "implanta pārvietošanos".

Signālziņojumā bija iekļauti gadījumi, par kuriem ziņots EudraVigilance Veterinary 2023. gadā, kā arī kopējais gadījumu skaits kopš VZ pirmās laišanas tirgū. No 2023. gada 1. janvāra līdz 31. decembrim tika ziņots par 81 "efektivitātes trūkuma" gadījumu, 493 "implanta pārvietošanas" gadījumiem (326 no tiem bija saistīti ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos) un 338 "atrīšanas" gadījumiem (236 no tiem bija saistīti ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos). Šie ziņojumi 2023. gadā veido attiecīgi 65 %, 78 % un 82 % no visiem ziņojumiem par attiecīgajām līdz šim reģistrētajām pazīmēm, kas liecina par šādu ziņojumu biežuma ievērojamu pieaugumu 2023. gadā salīdzinājumā ar iepriekšējiem gadiem.

Novērtējot astoto periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu 2021. gadā, reģistrācijas apliecības īpašnieks apsprieda ierīces materiāla aizstāšanu ar materiālu, kam ir augstāka spriedzes izturība. Šī materiāla maiņa bija saistīta ar to, ka piegādātājs pārtrauca polipropilēna ražošanu. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka ir sagaidāma spārniņu salūšanas gadījumu biežuma samazināšanās un līdz ar to arī atrīšanas gadījumu biežuma samazināšanās, un reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apņēmis novērtēt šīs izmaiņas ietekmi, turpinot uzraudzīt ziņojumus par atrīšanu. Ņemot vērā, ka tiek ziņots, ka bolu atrīšana (ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos) ir saistīta ar šo kvalitātes nepilnību, nebija skaidrs, kāda ietekme (ja tāda bija) ir bijusi ierīces materiāla maiņai, vai kādā mērā spārniņu bojājums veicina bolu atrīšanu. Tāpēc, sniedzot mutisku skaidrojumu CVMP sanāksmē 2024. gada aprīlī, reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts sniegt jaunāko informāciju par šo tēmu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka ierīces materiāla aizstāšana ar materiālu, kam piemīt augstāk spriedzes izturība, nekorelēja ar produkta nepilnību un/vai atrīšanas epizožu tendencēm, kā novērots kopš materiāla maiņas 2020. gadā.

Ņemot vērā šo VZ veidu, t. i., ilgstošas iedarbības ierīce, nespēja izdalīt aktīvo vielu, kā paredzēts aptuveni 95 dienu laikā, rodas bažas par to, vai ārstētie dzīvnieki sāņem nepieciešamo monenzīna devu. Saistība starp atrītajām ierīcēm ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos un biežākiem ziņojumiem par "efektivitātes trūkumu" kopš 2021. gada liecina par palielinātu nepilnīgas un nepietiekamas devas

ievadīšanas risku, kas, savukārt, rada šaubas par VZ efektivitāti paredzētās indikācijas gadījumā. Pēc VZ ievadīšanas lietotāji sagaida, ka zāles paliks in situ un nodrošinās monenzīnu ārstētajam dzīvniekam aptuveni 95 dienas, tādējādi samazinot ketozes sastopamību grūsnām, slaucamām govīm pirms un pēc dzemdībām un telēm, kurām paredzama ketozes veidošanās. Monenzīna nepilnīga izdalīšanās monenzīnu saturošu tablešu bolu atrīšanas dēļ ārstētajiem dzīvniekiem rada nepietiekamas/nepilnīgas devas ievadīšanas risku.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka, lai gan ir bijuši vairāki ziņojumi par iespējamu efektivitātes trūkumu, tajos bija maz attiecīgas informācijas, lai apstiprinātu, ka ārstētajiem dzīvniekiem ir attīstījusies klīniska ketoze, un daudzos ziņojumos tika pieņemts, ka efektivitātes trūkums saistīts ar monenzīna tablešu atrašanos atrītajos bolos. Atzīstot, ka farmakovigilances ziņojumi ne vienmēr satur pietiekamu informāciju, lai noskaidrotu, vai ziņotais "efektivitātes trūkums" ir praksē apstiprināts, paliek spēkā fakts, ka gadījumos, kad bols ir atrīts, lai gan tas joprojām satur monenzīna tabletes, ārstētais dzīvnieks nav saņēmis paredzēto devu un līdz ar to monenzīna daudzums, kas tiek lietots ārstētajam dzīvniekam, ir mazāks par devu, kurai tika pierādīta efektivitāte reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā. Šādos apstākļos nevar pieņemt, ka VZ ir efektīvas.

Atbildot uz jautājumiem, kas uzdoti šīs kvalitātes nepilnības izmeklēšanas gaitā, reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza šādu informāciju:

2023. gads	Janvāris-marts		Aprīlis-jūnijs		Jūlijs-septembris		Oktobris-decembris		Janvāris-decembris	
APZĪMĒJUMS	Gadījumu skaits	Nepilnīga izdalīšanās	Gadījumu skaits	Nepilnīga izdalīšanās	Gadījumu skaits	Nepilnīga izdalīšanās	Gadījumu skaits	Nepilnīga izdalīšanās	Gadījumu skaits	Nepilnīga izdalīšanās
Atrīšana	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Implanta pārvietošanās	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Atrīšana vai implanta pārvietošanās	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Produkta defekts*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Kā iesniegts IRIS		63		77		87		112		339

*Nav gadījumu, kas kodēti kā "produkta defekts bez citām pazīmēm", "implanta pārvietošanās" vai "atrīšana".

Šajā tabulā norādīti "atrīšanas", "implanta pārvietošanās" un "produkta defekta" gadījumi saistībā ar nepilnīgu tablešu izdalīšanos par 2023. gadu, sadalot pa ceturkšņiem. Redzams, ka liels skaits 2023. gadā ziņoto gadījumu, kam bija iepriekš minētās pazīmes, norāda arī uz problēmām, kas saistītas ar zāļu izdalīšanos.

Kopsavilkums un secinājumi

Ņemot vērā farmakovigilances ziņojumu skaita pieaugumu, kas pamato Kexxtone efektivitātes trūkumu kopš ziņojuma par kvalitātes nepilnību, un ievērojamo bolu atrīšanas biežuma pieaugumu ar

nepilnīgu tablešu izdalīšanos 2023. gadā (un kas turpinās 2024. gadā), CVMP secināja, ka rodas nopietnas bažas par šo VZ efektivitāti.

CVMP uzskatīja, ka visas paredzētās monenzīna devas neizdalīšana paredzētajā zāļu lietošanas periodā (aptuveni 95 dienās) liek apšaubīt šo VZ efektivitāti. Komiteja arī secināja, ka, tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks nevar garantēt, ka pašlaik tirgū pieejamām partijām nav konstatēto kvalitātes problēmu, tiek apdraudēta pašlaik tirgū laisto Kexxtone partiju efektivitāte.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

Šīs procedūras ietvaros reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts noskaidrot, vai Kexxtone ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva un vai var uzskatīt, ka zāļu partijas, kas pašlaik ir pieejamas un tiek laistas tirgū, rada risku dzīvnieku veselībai vai videi.

Mutiskā skaidrojuma laikā, kas tika sniegts 2024. gada aprīlī, reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka Kexxtone ir vienīgās tirgū pieejamās VZ, kas paredzētas tieši ketozes sastopamības samazināšanai. Tomēr Komiteja uzskatīja, ka ir pieejami citi pasākumi ketozes novēršanai, piemēram, labas barības uzņemšanas nodrošināšana un uzturs, kas nodrošina vajadzīgās uzturvielas vēlinā cietstāves periodā vai tūlīt pēc atnešanās. Tirgū ir arī alternatīvas ketozes profilaksei un ārstēšanai govīm.

Turklāt ir svarīgi norādīt, ka EMA Zāļu trūkuma vienotā kontaktpunkta (SPOC) darba grupa novērtēja Kexxtone iespējamā deficīta kritiskumu Eiropas Savienībā. Lai gan ne visas ES/EEZ veterināro zāļu VKI ir pārstāvētas SPOC darba grupā (21 valsts kompetentās iestādes (VKI)), 15 VKI atbildēja uz aptaujas jautājumiem, un neviena no tām neuzskatītu šo VZ trūkumu par kritisku. Turklāt tās norādīja, ka ir pieejamas alternatīvas liellopu ketozes ārstēšanai. Pamatojoties uz saņemtajām atsauksmēm, tika uzskatīts, ka nebūtu kritiskas ietekmes uz ES/EEZ dalībvalstīm gadījumā, ja rastos Kexxtone trūkums.

Izskatot visus reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos skaidrojumus, kā aprakstīts iepriekšējās sadaļās, CVMP secināja, ka identificētās kvalitātes problēmas apdraud Kexxtone efektivitāti, neļaujot ārstētajiem liellopiem saņemt monenzīna devu, kurai reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā tika pierādīta efektivitāte. Turklāt šīs kvalitātes problēmas ir izraisījušas aktīvās vielas monenzīna iedarbību uz sugām, kuras nav mērķa sugas, kas, savukārt, ir radījis toksicitāti un nāves gadījumus suņiem. Kopumā CVMP secināja, ka Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīces ievietošanai spureklī liellopiem ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva, līdz bažas, ko radījušas konstatētās kvalitātes problēmas, nav apmierinoši novērstas.

Ir svarīgi atzīmēt, ka CVMP pienācīgi ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu šīs procedūras kontekstā atsaukt tikai partijas, kas ražotas laikā no 2021. gada jūlija līdz 2022. gada martam, bet secināja, ka tas nebūtu pietiekami šādu iemeslu dēļ:

- Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka aktīvās vielas ražošanas procesa izmaiņu ieviešana 2021. gada maijā ir nepilnīgas tablešu izdalīšanās galvenais cēlonis. Ja reģistrācijas apliecības īpašnieka secinājums par pamatcēloni ir pareizs, nav iespējams pajauties uz izlaisto partiju kvalitāti līdz brīdim, kad izdarītās izmaiņas ir atceltas.
- Uz gatavo produktu attiecināmās ražošanas izmaiņas, kas tika ieviestas 2022. gada martā un 2023. gada novembrī, nebija pietiekamas, lai risinātu nepilnīgās izdalīšanās problēmu. To apstiprina arī fakts, ka vismaz 24 partijas, kas ražotas laikposmā no 2022. gada marta līdz augustam, ir saistītas ar ziņojumiem par līdzīgām nevēlamām blakusparādībām.

Pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Tā kā:

- CVMP ņēma vērā saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 130. panta 4. punktu uzsāktu procedūru attiecībā uz Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīci ievadīšanai spureklī liellopiem (monenzīnu).
- CVMP norādīja, ka identificētās Kexxtone kvalitātes problēmas izraisa ierīces atrīšanu, kamēr tā joprojām satur monenzīna tabletes.
- CVMP pārskatīja visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstiski sniegtos datus un mutisko skaidrojumu par Kexxtone kvalitātes nepilnībām, par iespējamo efektivitātes trūkumu liellopiem, nevēlamām blakusparādībām suņiem, kas nav mērķa suga, un par VZ vispārējo ieguvumu un riska attiecību.
- CVMP ņēma vērā, ka pašlaik nav apstiprinātas metodes, ar kuras palīdzību varētu atšķirt pieņemamas un nepieņemamas kvalitātes partijas attiecībā uz tablešu izdalīšanos *in vivo*.
- CVMP ņēma vērā, ka, lai gan ražošanas procesā ir veikti daži korektīvi un preventīvi pasākumi, to efektivitāte attiecībā uz nepilnīgo tablešu izdalīšanos nav atbilstoši pierādīta un nav apstiprināta, ņemot vērā, ka joprojām tiek saņemti farmakovigilances ziņojumi par partijām, kas ražotas pēc šo pasākumu ieviešanas.
- CVMP arī norādīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl nav uzsācis izmaiņu procedūras dažu identificēto korektīvo un preventīvo pasākumu īstenošanai.
- CVMP uzskatīja, ka pierādījumi par palielinātu iedarbības risku suņiem, kas nav mērķa suga, ar neizšķīdušas tabletes joprojām saturošu atrīto ierīču starpniecību rada nopietnas bažas par drošumu. Joprojām tiek ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām suņiem, tostarp par nāves gadījumiem. 2023. gadā tika ziņots par 31 nāves gadījumu suņiem un 2024. gada pirmajos 3 mēnešos tika ziņots par 9 nāves gadījumiem suņiem.
- CVMP ņēma vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos riska mazināšanas pasākumus un secināja, ka ar jau īstenotajiem pasākumiem nav izdevies apmierinoši novērst nevēlamo blakusparādību risku suņiem, kas nav mērķa suga, un ierosinātos papildu pasākumus šā riska mazināšanai nav iespējams nekavējoties īstenot.
- CVMP ņēma vērā farmakovigilances ziņojumu skaita pieaugumu, kas apstiprina Kexxtone efektivitātes trūkumu, un monenzīna tabletes saturošu atrīto bolu skaita palielināšanos. Plānotās tablešu izdalīšanās no ierīces ārstēto liellopu organismā traucējumi negatīvi ietekmē iespēju ārstētiem dzīvniekiem saņemt pareizu monenzīna devu atbilstoši VZ indikācijai un ārstēšanas periodam, kā paredzēts reģistrācijas apliecībā, tādējādi apdraudot VZ efektivitāti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, CVMP secināja, ka tikmēr, kamēr konstatēto kvalitātes problēmu dēļ radušās bažas nav pietiekami novērstas, Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīces ievietošanai spureklī liellopiem ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva.

Tāpēc CVMP ieteica apturēt Kexxtone reģistrācijas apliecības (ES/2/12/145/001-003) darbību.

Turklāt kā piesardzības pasākumu, lai novērstu turpmāku iedarbību un tādējādi mazinātu turpmāku nopietnu nevēlamu blakusparādību risku, CVMP uzskatīja, ka, ņemot vērā aplēsto veterināro zāļu daudzumu izplatīšanas ķēdē, visas šo zāļu partijas jāatsauc no tirgus visos izplatīšanas ķēdes posmos — vairumtirdzniecības, mazumtirdzniecības un lietotāja (veterinārārstu/lauksaimnieku) posmā.

Turklāt CVMP ieteica reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt tematisku komunikācijas plānu un vēstuli dzīvnieku veselības aprūpes speciālistiem, kas jāizplata, lai informētu veterinārārstus un citus

dzīvnieku veselības aprūpes speciālistus par reģistrācijas apliecības apturēšanu. Tas ir saskaņā ar vadlīnijām par labu farmakovigilances praksi veterinārijā,¹ un dokumenti jāiesniedz CVMP pieņemšanai CVMP 2024. gada maija sanāksmē.

Lai atceltu Kexxtone reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir apmierinoši jāpievēršas turpmāk izklāstītajiem nosacījumiem un jāsniedz pārliecinoši zinātniski pierādījumi par pozitīvu VZ ieguvumu un riska attiecību.

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

II pielikums

Reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums

Reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums

Lai atceltu reģistrācijas apliecības apturēšanu attiecībā uz Kexxtone 32,4 g ilgstošas iedarbības ierīci ievadīšanai spureklī liellopiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāsniedz pārliecinoši zinātniski pierādījumi, ka veterināro zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizpilda šādi nosacījumi:

1. būtu jāapstiprina nepilnīgas tablešu izdalīšanās pamatcēlonis, un, lai to novērstu, būtu jāveic atbilstoši korektīvi un preventīvi pasākumi, kuriem būtu jāietver vismaz šādi elementi:
 - a. izstrādāt jutīgu metodi gatavo zāļu izlaišanai, ar kuras palīdzību iespējams atšķirt pieņemamas un nepieņemamas kvalitātes partijas attiecībā uz tablešu izdalīšanos *in vivo*, un pievienot šo jauno testu izlaides specifikācijai;
 - b. pirms tablešu izgatavošanas ieviest īpašus papildu procesa kontroles pasākumus aktīvajai vielai un granulām, kā arī citus procesa kontroles pasākumus, kuri ir atzīti par kritiskiem, lai kontrolētu izdali *in vivo*;
 - c. definēt konkrētas izmaiņas granulešanas procesā un pielāgot procesa kontroli;
2. veikt atbilstošus pasākumus, lai nodrošinātu, ka nākotnē ražotie cilindri ir viegli identificējami pat tad, ja abi spārniņi ir noņemti;
3. jāiesniedz komunikācijas stratēģija, lai uzlabotu informētību par riskiem, ko sugām, kas nav mērķa sugas, rada atrītie boli, kas satur monenzīna tabletes.

Reģistrācijas apliecības darbību ieteicams apturēt līdz brīdim, kad visi nosacījumi ir apmierinoši izpildīti. Ja nepieciešams, jāiesniedz atbilstošs(-i) izmaiņu pieteikums(-i) iepriekš minētajiem nosacījumiem.