

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan peruuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Kexxtone 32,4 g, joka on tasaisesti vapauttava depotboli naudoille

1. Johdanto

Kexxtone 32,4 g tasaisesti vapauttava depotboli naudoille (jäljempänä 'Kexxtone') on eläinlääke, jonka vaikuttava aine on monensiini. Vuonna 2013 keskitetyllä menettelyllä hyväksytyn valmisteen tarkoituksena on vähentää ketoosin esiintyvyyttä poikimisajankohtana lypsylehmillä ja hiehoilla, joiden odotetaan sairastuvan ketoosiin.

Kexxtone on polypropeenista valmistetussa annostelulaitteessa tabletin muodossa oleva tasaisesti vapautuva monensiininatriumvalmiste. Laitteen muovisäiliö, jossa on laitetta paikallaan pitävät muovisiivekkeet, sisältää kaksitoista tablettia Tällaista antotapaa naudoille kutsutaan usein bolukseksi, ja tätä termiä käytetään myös tässä asiakirjassa. Muovisäiliössä on suutin, jonka läpi tabletit altistuvat pötsin kosteudelle. Pötsissä tabletit imevät vettä suuttimen läpi ja muodostavat pehmeän geelin, joka sitten puristuu ekstruusiona aukon läpi jousen avulla. Näin varmistetaan, että tabletit työntyvät suuttimeen, jotta ne vapautuvat tasaisesti koko 'vapauttamisjakson' ajan. Depotbolin on tarkoitus pysyä pötsissä vähintään noin 95 päivän pituisen vapauttamisjakson ajan. Jos siivekkeet kuitenkin irtoavat säiliöstä pötsissä, depotboli tulee ulos regurgitaation mukana.

Kexxtonen laatupuutteiden vuoksi on käynnistetty laatuvirhemenettely, koska monensiinitabletteja edelleen sisältäviä depotboleja on regurgitoitu ja koska tähän liittyviä haittatapahtumia muilla kuin kohde-eläinlajeilla (koirilla) on ilmoitettu kasvavassa määrin. Tässä menettelyssä tuotiin esiin seuraavat huolenaiheet:

- a) Jos depotboli ei vapauta tabletteja hoidetuille eläimille suunnitellusti, on aiheutta epäillä, saavatko hoidetut eläimet oikean annoksen. Epäoptimaalinen annostus voi puolestaan herättää kysymyksiä eläinlääkkeen tehosta. Lääkevalvonnan yhteydessä on saatu ilmoituksia tehottomuudesta.
- b) Monensiinitabletteja edelleen sisältävien depotboliin regurgitaatio voi johtaa muiden eläinlajien altistumiseen eläinlääkkeelle. Vuonna 2023 yhteensä 31 koiran kuolemantapauksen ilmoitettiin liittyvän koirien altistumiseen regurgitoiduille Kexxtone-depotboleille.

Kexxtonen myyntiluvan haltija väitti, että laatuongelmat rajoittuivat tiettyihin eriin, jotka oli valmistettu 'kohdejaksolla' (heinäkuu–marraskuu 2021), ja totesi, että se oli jättänyt laskematta liikkeelle 57 erää kyseiseltä ajanjaksolta. On kuitenkin epäselvää, kuinka monta kyseisenä ajanjaksona valmistettua erää on laskettu liikkeelle. Epäselvää on myös se, miksi myyntiluvan haltija päätti estää ainoastaan kyseisenä aikana valmistetut erät siitä huolimatta, että kaikki erät täyttivät teknisesti myyntiluvassa asetetut vaatimukset.

Lisäksi myyntiluvan haltija teki lopputuotteen valmistusparametreihin joitakin muutoksia, jotka olivat prosessin validoinnissa hyväksytyjen vaihteluvälien puitteissa. Nämä muutokset toteutettiin maaliskuussa 2022 ja marraskuussa 2023 havaittujen laatuvirheiden (depotbolissa olevien monensiinitablettien suunniteltuun vapauttamiseen liittyvien puutteiden) korjaamiseksi. Näin ollen myyntiluvan haltija ei toimittanut näiden muutosten osalta muutoshakemusta tai muutoshakemuksia valmistus- ja valvontamenetelmien tai nykyisten spesifikaatioiden muuttamiseksi.

Laatuvirheisiin liittyvissä haittatapahtumissa on ollut kyse myös muista kuin kohdejaksen aikana valmistetuista eristä. Lisäksi ilmoitettujen haittatapahtumien (jotka liittyvät "regurgitointiin", "implantin liikkumiseen", "tehottomuuteen" tai "valmistevikoihin") määrä kasvoi vuoden 2023 aikana, ja tämä suuntaus jatkui vuoden 2024 ensimmäisten kuukausien aikana.

Kaiken edellä esitetyn perusteella Euroopan komissio katsoi, ettei vaikuttanut uskottavalta päätellä, että maaliskuussa 2022 ja marraskuussa 2023 käyttöön otetuilla valmistusprosessin mukautuksilla olisi pystytty ratkaisemaan havaitut laatuongelmat tyydyttävällä tavalla.

Siksi komissio toimitti 14. maaliskuuta 2024 eläinlääkekomitealle pyynnön aloittaa asetuksen (EU) 2019/6 130 artiklan 4 kohdan mukainen menettely, joka koskee keskitetyssä menettelyssä hyväksyttyä eläinlääkettä Kexxton 32,4 g, joka on tasaisesti vapauttava depotboli naudoille.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin antamaan tieteellinen lausunto siitä,

- onko Kexxtonen hyöty-riskisuhde edelleen suotuisa myyntiluvan nykyisten ehtojen valossa, myös asiakirjoissa esitettyjen valmistusta ja valvontaa koskevien näkökohtien osalta
- aiheuttavatko markkinoille lasketut Kexxton-erät riskin eläinten terveydelle tai ympäristölle ja onko myyntiluvan haltijaa kehotettava poistamaan kyseiset erät markkinoilta
- olisiko myyntiluvan haltijan toteutettava erityisiä toimenpiteitä/toimia, joilla varmistetaan Kexxtonen myönteinen hyöty-riskisuhde. Jos vastaus on myönteinen, nämä toimenpiteet/toimet olisi yksilöitävä.

Maaliskuun 29. päivänä 2024 myyntiluvan haltija ilmoitti virastolle, että se oli keskeyttänyt ennakoivasti Kexxtonen kaupan pitämisen EU:ssa seurauksena menettelystä, jossa asiaa alun perin arvioitiin laatupuutteiden suhteen, ja odottaen 130 artiklan 4 kohdan mukaisen menettelyn tulosta.

Osana 130 artiklan 4 kohdan mukaista menettelyä myyntiluvan haltijaa pyydettiin antamaan 16. huhtikuuta 2024 suullinen selvitys eläinlääkekomitealle. Eläinlääkekomitea tarkasteli kaikkia myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisessa selvityksessä antamia tietoja. Seuraavassa esitetään yhteenveto tärkeimmistä tiedoista.

2. Tieteellinen arviointi

Kexxtonen laatuvirheet ovat johtaneet depotbolin regurgitointiin, kun sen sisällä on vielä ollut monensiinitabletteja. Tällaiset tapahtumat puolestaan herättävät huolta tehosta kohde-eläinkarjassa ja muiden eläinlajien altistumisesta eläinlääkkeelle (on ilmoitettu haittatapahtumista koirilla, jotka eivät ole kohde-eläinlaji).

1. Laatu- ja turvallisuuskohtat

Myyntiluvan haltija käynnisti heinäkuun ja marraskuun 2021 välisenä aikana tuotettujen erien laatuun keskittyvän tutkimuksen ja vahvisti, että mahdolliseksi perussyiksi oli tunnistettu muutokset valmistuksessa.

Myyntiluvan haltija teki valmistusparametreihin joitakin muutoksia havaittujen laatu- ja turvallisuuskohtien korjaamiseksi. Tarkemmin sanottuna lopputuotteen rutiinituotantoon tehtiin muutos maaliskuussa 2022 ja uusi muutos marraskuussa 2023. Nämä muutokset on kuvattu jäljempänä.

Näistä prosessiin tehdyistä muutoksista huolimatta myös maaliskuun 2022 jälkeen valmistettuja erä on yhdistetty ilmoitettuihin haittatapauksiin. Näin ollen tähän mennessä tehdyt muutokset eivät ole olleet tehokkaita, ja myyntiluvan haltija on ehdottanut tämän menettelyn yhteydessä useita muita korjaavia ja ehkäiseviä toimia, jotka edellyttävät myyntiluvan muuttamista. Näitä toimia ei ole kuitenkaan vielä toteutettu. Niitä ovat:

- Rekisteröidään erityiset muutokset granulointiprosessissa.
- Otetaan käyttöön erityisiä prosessinaikaisia vaikuttavan aineen ja rakeiden lisävalvontatoimia, jotka suoritetaan ennen tabletointia.

- Palataan aiempaan vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kumoamalla vaikuttavan aineen valmistusprosessiin tehdyt kaksi muutosta. Myyntiluvan haltija on todennut, että toinen näistä muutoksista on perimmäisenä syynä puutteelliseen tablettien vapauttamiseen *in-vivo*.
- Lisätään muotin numero säiliön yläosaan jäljitettävyyden parantamiseksi ja ilman siivekkeitä olevan regurgitoidun säiliön erän tunnistamiseksi.
- Parannetaan muotin ja siivekkeiden muotoilua regurgitaatiotapausten vähentämiseksi.
- Kehitetään lopputuotteelle erottelumenetelmä hyväksyttävien ja ei-hyväksyttävien erien erottamiseksi toisistaan.

Asian käsittely

Tämän menettelyn yhteydessä myyntiluvan haltija totesi katsovansa, että yksi vaikuttavan aineen valmistusprosessiin toukokuussa 2021 tehdyistä muutoksista on perussyy puutteellisen tablettien vapauttamiseen liittyvälle valmistevialle (jäljempänä 'tunnistettu laatuongelma'). Myyntiluvan haltijan mukaan tämä muutos johti muutoksiin Kexxtonen mikronointi- ja granulointiprosesseissa.

Maaliskuussa 2022 granulointilaitteiden asetuksiin tehtiin muutoksia, ja granulointiprosessiin tehtiin lisämuutos marraskuussa 2023. Näitä muutoksia ei toimitettu myyntiluvan muutoksina, koska myyntiluvan haltija katsoi, että ne olivat hyväksytyt prosessin validoinnissa eläinlääkkeelle asetettujen hyväksytyjen vaihteluvälien sisällä.

Myyntiluvan haltijan mukaan prosessin seurannassa ennen granulointiprosessiin marraskuussa 2023 tehtyä muutosta ja sen jälkeen todettiin rakeiden muutoksia, jotka myyntiluvan haltijan mukaan parantavat rakeiden laatua ja varmistavat valmisteen asianmukaisen vapauttamisen *in vivo*. Yksi myyntiluvan haltijan ehdottamista korjaavista ja ehkäisevistä toimista on ottaa käyttöön rakeita koskeva eritelmä prosessinaikaisena lisävalvontatoimena.

Nyt on osoitettu, että Kexxtonen vapautumiseritelmään sisällytetty geeliekstruusio-testi ei pysty erottamaan eriä sen perusteella, onko niiden tablettien vapauttaminen *in vivo* hyväksyttävä vai ei. Suullisen selvityksen aikana myyntiluvan haltija sitoutui kehittämään lopputuotteelle erottelumenetelmän hyväksyttävien ja ei-hyväksyttävien erien erottamiseksi toisistaan. Tätä testiä ollaan parhaillaan kehittämässä, eikä myyntiluvan haltija pystynyt antamaan tarkkaa määräaika sen valmistumiselle. Siihen asti, että tällainen menetelmä on kehitetty ja validoitu, myyntiluvan haltija ehdotti, että hyväksyttävän tablettien vapauttamisen ennustamiseen käytetään toista testiä, jota on käytetty valmisteen kehittämisen ja valmistusmuutosten aikana. Menetelmää ei kuitenkaan ole hyväksytty osana myyntilupaa, sitä ei ole validoitu eikä hyväksymiskriteerejä ole vahvistettu. Menetelmää käytetään vain vertailutarkoituksiin.

Vaikuttavan aineen ja rakeiden valmistuksen aikaisen valvonnan lisäraja-arvojen osalta myyntiluvan haltija sitoutui toimittamaan muutoksen.

Ehdotettua korjaavaa ja ehkäisevää toimenpidettä, jolla parannetaan eläinlääkkeen käytännön jäljitettävyyttä regurgitaatiotapauksissa, varten on otettava vielä käyttöön säiliön merkintäjärjestelmä, jotta tiedot säilyvät, vaikka molemmat siivekkeet irtoaisivat. Myyntiluvan haltija ehdotti jättävänsä muutoshakemuksen.

Ehdotettua korjaavaa ja ehkäisevää toimenpidettä, jolla parannetaan siivekkeiden suunnittelua niiden kestävyysparantamiseksi, ehdotetaan lieventämistoimenpiteeksi, jolla vähennetään regurgitaatiotapauksia. Myyntiluvan haltija ehdotti muutoshakemusta.

Suullisessa selvityksessä myyntiluvan haltija ilmoitti myös aikovansa palata välittömästi aiempaan vaikuttavan aineen valmistusprosessiin ja validoida lopputuotteen valmistusprosessin uudelleen. Tämän korjaavan ja ehkäisevän toimenpiteen aikataulu on epäselvä.

Yhteenveto ja päätelmät

Tämän menettelyn yhteydessä myyntiluvan haltija totesi katsovansa, että yksi vaikuttavan aineen valmistusprosessiin toukokuussa 2021 tehdyistä muutoksista on perustuu puutteelliseen tablettien vapauttamiseen liittyvälle valmistevialle. Kun kuitenkin otetaan huomioon valmistusprosessissa sen jälkeen tapahtuneet lukuisat muutokset ja monet tekijät, jotka ovat saattaneet vaikuttaa havaittuihin laatuongelmiin, eläinlääkekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan olisi toimitettava lisänäyttöä epätäydellisen tablettien vapauttamisen taustalla olevan syyn vahvistamiseksi.

Myyntiluvan haltija ehdotti useita korjaavia ja ehkäiseviä toimenpiteitä havaittujen laatuongelmien ratkaisemiseksi, ja vain pieni määrä niistä on toteutettu tähän mennessä. Komitea katsoi, että toimitetut todisteet eivät riitä osoittamaan, että näillä korjaavilla ja ehkäisevillä toimenpiteillä pystytään puuttamaan havaittuihin laatuongelmiin, ja totesi, että joistakin näiden korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden täytäntöönpanon jälkeen valmistetuista eristä on tehty lääkevalvontailmoituksia. Lisäksi ehdotettujen korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden täytäntöönpano edellyttäisi lisäarviointia osana muutosmenettelyä. Koska jäljellä olevia korjaavia ja ehkäiseviä toimenpiteitä ei ole vielä pantu täytäntöön, eläinlääkekomitea katsoi, ettei ole mahdollista tehdä päätelmiä siitä, voidaanko niillä varmistaa valmistettujen erien asianmukainen laatu.

Kaikki erät, joista on tehty haittatapahtumailmoituksia, ovat läpäisseet kaikki valmistuksenaikaiset tarkastukset ja lopputuotteen vapautumista koskevat testit. Tämä osoittaa, että käytössä olevat valvontatoimet eivät riitä varmistamaan valmisteen tärkeiden laatuominaisuuksien yhdenmukaisuutta ja siten varmistamaan, että lääkevalmisteen teho on tyydyttävä ja yhdenmukainen kliinisessä käytössä.

Nykyiset prosessin aikaiset tarkastukset ja tuote-eritelmät eivät ole riittävän erottelevia, eikä tällä hetkellä ole saatavilla testiä, jolla voitaisiin osoittaa korjaavien ja ehkäisevien toimenpiteiden teho tai jolla voitaisiin tehdä ero laadultaan hyväksyttävien ja ei-hyväksyttävien erien välillä, mitä tulee tablettien vapauttamiseen *in vivo*. Myyntiluvan haltijan ehdotusta käyttää väliaikaisesti validoimatonta testiä, jolle ei ole määritetty testiolosuhteita ja hyväksymiskriteerejä siihen saakka, kunnes erotteleva lopputuotteen menetelmä kehitetään ja validoidaan, ei pidetä asianmukaisena tapana vahvistaa erien hyväksyttävä laatu.

Lisäksi muita lieventäviä toimenpiteitä, joilla vähennetään regurgitaatiotapauksia ja parannetaan jäljitettävyyttä, on vielä toteuttamatta.

2. Turvallisuusnäkökohdat

Kexxtonen vaikuttava aine (monensiini) on myrkyllinen koirille. Monensiinin yleisimmät vaikutukset koirilla ovat ruokahaluttomuus, oksentelu, lihasheikkous, ataksia, etenevä pareesi/paralyysi, liikkumattomuus, rytmihäiriöt, kouristukset ja kuolema. Tarkkaa toksisuuden mekanismia koirissa ei tunneta.

Monensiinitabletteja sisältävien bolusten regurgitaatio tämän laatuvirheen vuoksi lisää muiden kuin kohde-eläinlajien (erityisesti koirien) myrkytyksen riskiä. Riskin kasvun näyttää vahvistaneen ilmoitettujen koiria koskevien haittatapahtumien (mukaan lukien kuolemantapaukset) lisääntyminen vuosina 2023–2024 (tietovarastossa olevien tietojen perusteella), mikä liittyy koirien altistumiseen regurgitoiduille Kexxtone-depotboleille.

Asian käsittely

Elokuussa 2022 myyntiluvan haltija toimitti lääkevalvontatietokantaan signaalin, jossa ilmoitettiin 21 koiriin liittyvää tapausta (mukaan lukien kahdeksan kuolemantapausta) 1. elokuuta 2020 ja 15. kesäkuuta 2022 välisenä aikana. Tänä aikana koirien kliiniset oireet olivat kohonneet maksaentsyymit,

pareesi ja äkillinen heikkousta. Myyntiluvan haltijan johtopäätöksenä oli jatkaa koirien altistuksen seuranta.

Viimeisin signaali toimitettiin lääkevalvontatietokantaan 31. tammikuuta 2024, mutta koirien altistumista ei mainittu. Tietovarastoanalyysin mukaan tammikuun 2023 ja maaliskuun 2024 välisenä aikana on kuitenkin vastaanotettu 54 uutta tapausta, jotka koskevat koirien myrkytystapauksia (47 tapauksista vuonna 2023). Vuonna 2023 ja vuoden 2024 ensimmäisten kuukausien aikana vastaanotetuissa tapauksissa todettiin, että koirat olivat syöneet tuntemattoman määrän monensiiniä. Tapauksiin liittyi 40 koiran kuolemaa.

Eläinlääkekomitea pani merkille nykyiset riskinhallintatoimenpiteet: valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa olevat varoitukset, EU-maiden eläinlääkäreille ja kasvattajille tarkoitetut koulutusohjelmat ja -materiaalit; kohokuvioitu kuvaus vaikuttavasta aineesta (monensiini) laitteessa; laitteen suunnittelun ja sen ominaisuuksien jatkuva parantaminen ja hallinta laitteen toimintavirheisiin liittyvän regurgitaation minimoimiseksi; aktiivinen menetelmäkehitys lopputuotteen erottelumenetelmää varten, jotta varmistetaan asianmukainen tablettien vapauttaminen *in vivo* ja minimoidaan näin muiden kuin kohde-eläinlajien mahdollinen altistuminen. Näistä toimenpiteistä huolimatta ilmoitettujen koiriin liittyvien haittatapahtumien määrä kasvoi vuonna 2023, ja kasvaa edelleen vuonna 2024.

Myyntiluvan haltija katsoi, että lääkevalvontatiedot osoittavat, että regurgitaatiota koskevien ilmoitusten lisääntyminen korreloi puutteellista tablettien vapauttamista koskevien laatuvirheilmoitusten lisääntymisen kanssa, mutta ei kuvasta regurgitoinnin todellista lisääntymistä, minkä vuoksi koirille aiheutuva riski ei ole kasvanut epätäydellisen tablettien vapauttamisen vuoksi.

Jo olemassa olevien riskinhallintatoimenpiteiden täydentämiseksi myyntiluvan haltija ehdotti, että tuotepakkaukseen lisättäisiin muiden kuin kohde-eläinlajien altistumista koskevia varoitusmerkintöjä, kuhunkin yksittäiseen säiliöön kohokuvioitaisiin koiria koskevia lisävaroituksia sekä tutkittaisiin mahdollisuutta sisällyttää kapseliin karvasainetta, jotta estetään muita kuin kohde-eläinlajeja syömästä tabletteja. Myyntiluvan haltija ehdotti myös uutta EU:n laajuista koulutuskampanjaa säiliöiden hävittämisestä ja muiden kuin kohde-eläinlajien altistumisen välttämistä sekä maatilan riskeistä yleisesti.

Yhteenveto ja päätelmät

Eläinlääkekomitea katsoi, että regurgitoitujen depotbolien, jotka eivät vapauttaneet kaikkia tabletteja, korrelaatio muita kuin kohde-eläinlajeja (koiria) koskevien ilmoitettujen haittatapahtumien lisääntymisen kanssa laatuvirheen toteamisesta lähtien viittaa kohonneeseen myrkytysriskiin kohde-eläinlajiin kuulumattomilla eläimillä.

Myyntiluvan haltijan väite, jonka mukaan muille kuin kohde-eläinlajeille ei aiheudu kohonnuttua riskiä, on ristiriidassa saatavilla olevien lääkevalvontatietojen kanssa. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan epätäydelliseen tablettien vapauttamiseen liittyvien regurgitaatiota tai implantin liikkumista koskevien ilmoitusten (eli monensiinitabletteja 95 päivän jälkeen sisältävien bolusten) määrä näyttää lisääntyneen vuoden 2023 aikana. Lisäksi vaikka hyväksyttäisiinkin, että bolusten regurgitaation yleinen esiintymistiheys ei ole kasvanut (vaan niistä ilmoittaminen on monensiinitablettien esiintymisen vuoksi lisääntynyt), katsottiin, että tämän laatuvirheen vuoksi muille kuin kohde-eläinlajeille aiheutuva riski on kasvanut, koska monensiinitabletteja sisältävien bolusten regurgitaatioiden määrä on kasvanut.

Komitea totesi, että vaikka myyntiluvan haltija väitti tehneensä valmistusparametreihin mukautuksia havaittujen laatupuutteiden korjaamiseksi ja panneensa nämä mukautukset täytäntöön maaliskuusta 2022 lähtien, ilmoitukset koirien myrkytyksistä (myös kuolemantapauksista) lisääntyivät vuonna 2023 ja jatkuivat vuonna 2024. Niihin liittyi maaliskuusta 2022 alkaen valmistettuja eriä, mikä viittaa siihen,

että muihin kuin kohde-eläinlajeihin kohdistuva riski on edelleen kohonnut huolimatta tähän mennessä toteutetuista riskinhallintatoimenpiteistä.

Eläinlääkekomitea totesi myös, että jo toteutetuilla toimilla, joilla pyritään minimoimaan muiden kuin kohde-eläinlajien altistuminen Kexxtonelle, ei ole pystytty tyydyttävästi torjumaan haittavaikutusten riskiä muilla kuin kohde-eläinlajeilla. Mitä tulee myyntiluvan haltijan ehdotukseen täydentää nykyisiä tuotepakkaukseen liittyviä riskinlieventämismerkintöjä, jotka koskevat muiden kuin kohde-eläinlajien altistumista, ja kohokuvioita kuhunkin säiliöön lisävaroitusta, eläinlääkekomitea katsoi, ettei niillä voida puuttua riittävällä tavalla monensiinitabletteja sisältävien regurgitoitujen bolusten aiheuttamaan riskiin. Myyntiluvan haltijan ehdotusta tutkia mahdollisuutta sisällyttää karvasaine depotboliin, pidetään kannattavana jatkaa. Koska sitä kuitenkin vasta tutkitaan, sitä ei voida tässä vaiheessa pitää riittävänä toimenpiteenä muihin kuin kohde-eläinlajeihin kohdistuvien riskien käsittelemiseksi.

3. Tehoon liittyvät näkökohdat

Edellä mainitut tunnistetut laatuongelmat ovat johtaneet monensiinitabletteja edelleen sisältävän depotbolin regurgitaatioon, minkä vuoksi hoidettavat eläimet eivät ole saaneet täyttä määrää monensiinia hoidon suunnitellun keston aikana, eikä annostus näin ollen ole ollut optimaalinen. Tämä herättää kysymyksiä kyseisen eläinlääkkeen tehokkuudesta. Lääkevalvonnan yhteydessä on saatu ilmoituksia tehottomuudesta.

Asian käsittely

Myyntiluvan haltija toimitti 31 päivänä tammikuuta 2024 lääkevalvontatietokantaan signaalin, jossa arvioitiin merkkejä ”tehottomuudesta” ja ”regurgitaatiosta” tapauksissa, jotka liittyvät monensiinitablettien kesken jääneeseen vapauttamiseen depotbolista. Myös raportit ”implantin liikkumisesta” on otettu huomioon.

Signaaliraportti sisälsi EudraVigilance Veterinary -tietokantaan vuonna 2023 ilmoitetut tapaukset sekä eläinlääkkeen ensimmäisen markkinoille saattamisen jälkeen sattuneiden tapausten kumulatiivisen lukumäärän. Tammikuun 1 päivästä joulukuun 31 päivään 2023 ilmoitettiin 81 tehottomuustapausta, 493 implantin liikkumistapausta (joista 326 liittyi tablettien kesken jääneeseen vapauttamiseen) ja 338 regurgitaatiotapausta (joista 236 liittyi tablettien kesken jääneeseen vapauttamiseen). Näiden vuoden 2023 raporttien osuus kaikista tähän mennessä kirjatuista kyseisiä signaaleja koskevista raporteista oli 65 prosenttia (tehottomuutta koskevat raportit), 78 prosenttia (implantin liikkumista koskevat raportit) ja 82 prosenttia (regurgitaatiota koskevat raportit). Tämä viittaa siihen, että tällaisten raporttien määrä kasvoi vuonna 2023 merkittävästi aiempiin vuosiin verrattuna.

Vuonna 2021 toteutetun kahdeksannen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen arvioinnin aikana myyntiluvan haltija keskusteli depotbolimateriaalin korvaamisesta kestävämmällä materiaalilla. Materiaali vaihdettiin, koska toimittaja oli lopettanut polypropeenin valmistuksen. Myyntiluvan haltija totesi kuitenkin, että oli odotettavissa, että siivekkeiden rikkoutumisten ja siten myös regurgitaatiotapausten määrä vähenee. Myyntiluvan haltija sitoutui arvioimaan tämän muutoksen vaikutusta seuraamalla jatkuvasti regurgitaatiota koskevia raportteja. Kun otetaan huomioon, että tähän laatuvirheeseen on ilmoitettu liittyvän regurgitoituja depotboleja (jotka eivät ole vapauttaneet kaikkia tabletteja), ei ole selvää, millainen vaikutus depotbolin materiaalin vaihtamisella on ollut (tai ei ole ollut) tai missä määrin rikkoutuneet siivekkeet vaikuttavat depotbolien regurgitaatioon. Tästä syystä myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan asiasta ajantasaiset tiedot suullisessa selvityksessä eläinlääkekomitean kokouksessa huhtikuussa 2024. Myyntiluvan haltija vahvisti, että kestävämpään materiaaliin vaihtaminen ei korreloinut minkään valmistevikoja ja/tai regurgitaatiotapahtuma koskevan suuntauksen kanssa, ja asiaa on seurattu siitä asti, kun materiaali vaihdettiin vuonna 2020.

Koska kyseessä oleva eläinlääke on tasaisesti lääkettä vapauttava depotboli, herää huoli siitä, saavatko hoidetut eläimet tarvittavan annoksen monensiiniä, jos tehoainetta ei vapauteta tarkoitetulla tavalla noin 95 päivän aikana. Suhde regurgitoitujen depotbolien, jotka eivät ole vapauttaneet kaikkia tabletteja, ja vuodesta 2021 lähtien lisääntyneen tehottomuutta koskevan raportoinnin välillä viittaa siihen, että kesken jääneen ja epäoptimaalisen annostuksen riski on kasvanut. Tämä puolestaan herättää epäilyksiä kyseisen eläinlääkkeen tehosta sen tarkoitetussa käytössä. Käyttäjät odottavat eläinlääkkeen annettuaan sen pysyvän paikallaan ja antavan monensiiniä hoidettavalle eläimelle noin 95 päivän ajan vähentäen ketoosin esiintyvyyttä poikimisajankohtana lypsylehmillä ja hiehoilla, joiden oletetaan sairastuvan ketoosiin. Monensiinin kesken jäänyt vapauttaminen monensiinitabletteja sisältävien depotbolien regurgitaation vuoksi aiheuttaa luonnostaan riskin hoidetuille eläimille, koska saatu annos ei ole optimaalinen/kokonainen.

Myyntiluvan haltija katsoi, että vaikka epäilystä tehottomuudesta oli useita raportteja, vain muutamassa raportissa oli riittävästi tietoja sen vahvistamiseksi, että hoidetuille eläimille oli kehittynyt kliininen ketoosi. Useat raportit olleet eläinlääkkeen olevan tehoton, koska regurgitoituissa depotboleissa oli jäljellä monensiinitabletteja. Vaikka otetaan huomioon, että lääkevalvontaraportit eivät aina sisällä riittävästi tietoa sen selvittämiseksi, onko ilmoitettu ”tehottomuus” vahvistettu käytännössä, on kuitenkin niin, että jos depotboli on regurgitoitu ennen kuin se on vapauttanut kaikki monensiinitabletit, hoidettu eläin ei ole saanut suunniteltua annosta. Näin ollen hoidetulle eläimelle annettu monensiinin määrä on pienempi kuin annos, jonka perusteella teho osoitettiin myyntiluvan myöntämisen yhteydessä. Näissä olosuhteissa ei voida olettaa, että eläinlääke olisi tehokas.

Myyntiluvan haltija toimitti seuraavat tiedot vastauksena tämän laatuvirheen tutkimuksen aikana esitettyihin kysymyksiin:

2023	Tammi-maalis		Huhti-kesäkuu		Heinä-syyskuu		Loka-joulukuu		Tammi-joulukuu	
MERKKI	Tapauksen määrä	Kesken jäänyt vapauttaminen	Tapauksen määrä	Kesken jäänyt vapauttaminen	Tapauksen määrä	Kesken jäänyt vapauttaminen	Tapauksen määrä	Kesken jäänyt vapauttaminen	Tapauksen määrä	Kesken jäänyt vapauttaminen
Regurgitaatio	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Implantin liikkuminen	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Implantin regurgitaatio tai liikkuminen	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Valmistevika*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
IRIS-portaalien ilmoitettut		63		77		87		112		339

*Ei tapauksia, joissa on merkitty valmistevika ilman muita merkkejä "implantin liikkuminen" tai "regurgitaatio"

Taulukossa on esitetty tablettien kesken jääneen vapauttamisen ongelmaan liittyvät regurgitaatiotapaukset, implantin liikkumistapaukset ja valmistevikatapaukset vuonna 2023 vuosineljänneksiin jaettuna. Taulukosta voidaan havaita, että suuri osa vuoden 2023 aikana ilmoitetuista tapauksista, joissa oli edellä mainittuja merkkejä, osoitti myös valmisteen vapauttamiseen liittyviä ongelmia.

Yhteenveto ja päätelmät

Koska Kexxtonen tehottomuutta tukevien lääkevalvontaraporttien määrä on lisääntynyt laatupuutteesta ilmoittamisen jälkeen, ja koska sellaisten depotbolien regurgitointien määrä, joissa tablettien vapauttaminen oli jäänyt kesken, kasvoi merkittävästi vuonna 2023 (ja tämä kasvu jatkuu vuonna 2024), eläinlääkekomitea katsoi kyseisen eläinlääkkeen tehoon liittyvän vakavia huolenaiheita.

Eläinlääkekomitea katsoi, että epäonnistuminen monensiihin koko suunnitellun annoksen vapauttamisessa odotetun (noin 95 päivän) annostelujakson aikana asettaa eläinlääkkeen tehon kyseenalaiseksi. Komitea totesi myös, että koska myyntiluvan haltija ei voi taata, että tällä hetkellä markkinoilla olevissa erissä ei esiinny tunnistettuja laatuongelmia, tällä hetkellä kaupan pidettävien Kexxtonen erien tehokkuus on vaarantunut.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Tässä menettelyssä myyntiluvan haltijaa pyydettiin selventämään, onko Kexxtonen hyöty-riskisuhde edelleen suotuista ja voidaanko tällä hetkellä markkinoille saatettujen ja markkinoille saatettavien erien katsoa aiheuttavan riskin eläinten terveydelle tai ympäristölle.

Huhtikuussa 2024 annetussa suullisessa selvityksessä myyntiluvan haltija huomautti, että Kexxtone on ainoa markkinoilla oleva eläinlääke, joka on tarkoitettu erityisesti ketoosin ilmaantuvuuden vähentämiseen. Komitea kuitenkin katsoi, että ketoosin ehkäisemiseksi on olemassa muita toimenpiteitä, kuten hyvän rehun saannin varmistaminen ja sellaisten ruokavalioiden noudattaminen, jotka tarjoavat tarvittavat ravintoaineet ummessaoloajan myöhemmässä vaiheessa tai välittömästi poikimisen jälkeen. Markkinoilla on myös vaihtoehtoja lehmän ketoosin ehkäisyyn ja hoitoon.

Lisäksi on tärkeää huomata, että lääkepulaa käsittelevän Euroopan lääkeviraston keskitetyn yhteyspisteen työryhmä arvioi mahdollisen Kexxtone-pulan kriittisyyttä Euroopan unionissa. Vaikka kaikki eläinlääkkeiden alalla toimivat EU:n ja ETA:n kansalliset toimivaltaiset viranomaiset eivät ole edustettuina keskitetyn yhteyspisteen työryhmässä (21 kansallista toimivaltaista viranomaista), kyselyyn vastasi 15 kansallista toimivaltaista viranomaista, eikä yksikään heistä pitänyt tämän eläinlääkkeen puutetta kriittisenä. Lisäksi he ilmoittivat, että naudan ketoosin hoitamiseen on saatavilla vaihtoehtoja. Saadun palautteen perusteella katsottiin, että Kexxtone-pula ei vaikuttaisi kriittisesti EU:n/ETA:n jäsenvaltioihin.

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat selvennykset, jotka on kuvattu edellä olevissa kohdissa, eläinlääkekomitea katsoi, että tunnistetut laatuongelmat vaarantavat Kexxtonen tehon huonontamalla hoidettujen nautojen mahdollisuuksia saada se monensiihin annos, jonka perusteella eläinlääkkeen teho määritettiin myyntilupaa myönnettäessä. Lisäksi nämä laatuongelmat ovat johtaneet muiden kuin kohdelajien altistumiseen vaikuttavalle aineelle, monensiihin, mikä puolestaan on johtanut koirien myrkytyksiin ja kuolemiin. Kaiken kaikkiaan eläinlääkekomitea katsoi, ettei Kexxtone 32,4 g:n tasaisesti vapautuvan depotbolin hyöty-riskisuhde ole enää suotuista, ennen kuin tunnistettujen laatuongelmien vuoksi esiin tullessiin huolenaiheisiin on puututtu tyydyttävällä tavalla.

On tärkeää huomata, että eläinlääkekomitea harkitsi asianmukaisesti tämän menettelyn yhteydessä myyntiluvan haltijan ehdotusta vetää markkinoilta vain heinäkuun 2021 ja maaliskuun 2022 välisenä aikana valmistetut erät, mutta totesi, että se ei riitä seuraavista syistä:

- Myyntiluvan haltija totesi, että perimmäinen syy tablettien vapauttamisen kesken jäämiseen on muutoksen toteuttaminen vaikuttavan aineen valmistusprosessissa toukokuussa 2021. Jos myyntiluvan haltijan väite perussyystä on oikea, ei markkinoille saatettujen erien laatuun voida luottaa ennen kuin muutos on peruutettu.
- Valmistusmuutokset, jotka lopputuotteeseen tehtiin maaliskuussa 2022 ja marraskuussa 2023, eivät riittäneet ratkaisemaan kesken jääneiden vapauttamisten ongelmaa. Tätä vahvistaa lisäksi se, että vuoden 2022 maalis- ja elokuun välisenä aikana valmistetuista eristä vähintään 24 on ollut osana samanlaisia ilmoitettuja haittatapahtumia.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Eläinlääkekomitea otti huomioon asetuksen (EU) 2019/6 130 artiklan 4 kohdan nojalla käynnistetyn menettelyn, joka koski naudoille tarkoitettua Kexxtonen 32,4 g:n tasaisesti vapauttavaa depotbolia (monensiini).
- Eläinlääkekomitea totesi, että Kexxtonen tunnistetut laatuongelmat johtavat depotbolin regurgitaatioon, vaikka se sisältäisi vielä monensiinitabletteja.
- Eläinlääkekomitea tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, mukaan lukien myyntiluvan haltijan kirjallisesti ja suullisessa selvityksessä toimittamat tiedot Kexxtonin laatupuutteista, mahdollisesta tehottomuudesta nautaeläimissä, muita kuin kohde-eläinlajeja (koiria) koskevista haittatapahtumista sekä eläinlääkkeen kokonaishyöty-riskisuhteesta.
- Eläinlääkekomitea totesi, että tällä hetkellä ei ole olemassa validoitua menetelmää, jolla voitaisiin tehdä ero hyväksyttävää ja ei-hyväksyttävää laatua olevien erien välillä niiden tablettien vapauttamisen osalta *in vivo*.
- Eläinlääkekomitea totesi, että vaikka valmistusprosessissa on toteutettu joitakin korjaavia ja ehkäiseviä toimia, näiden toimien tehokkuutta tablettien kesken jääneiden vapauttamisten ratkaisemisessa ei ole osoitettu riittävän hyvin eikä sitä voida vahvistaa, kun otetaan huomioon kyseisten toimien täytäntöönpanon jälkeen valmistettuja erä koskevien lääkevalvontaraporttien jatkuminen.
- Eläinlääkekomitea totesi myös, että myyntiluvan haltija ei ole vielä aloittanut muutosmenettelyjä joidenkin tunnistettujen korjaavien ja ehkäisevien toimien toteuttamiseksi.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että näyttö koirien – jotka eivät ole kohde-eläinlaji – lisääntyneestä altistumisesta regurgitoiduille depotboleille, jotka edelleen sisältävät liukenemattomia tabletteja, herätti vakavia turvallisuushuolia. Vakavista, myös kuolemaan johtaneista, koiria koskevista haittatapahtumista raportoidaan edelleen. Vuonna 2023 ilmoitettiin 31 koiran kuolemasta ja vuoden 2024 kolmen ensimmäisen kuukauden aikana ilmoitettiin yhdeksän koiran kuolemasta.
- Eläinlääkekomitea otti huomioon kaikki myyntiluvan haltijan ehdottamat riskinhallintatoimet ja totesi, että jo toteutetuilla toimilla ei ole pystytty vastaamaan tyydyttävästi haittatapahtumien riskiin koirien osalta, jotka eivät ole kohde-eläinlaji. Eläinlääkekomitea totesi myös, ettei ehdotettuja lisätoimia voida toteuttaa välittömästi tähän riskiin vastaamiseksi.

- Eläinlääkekomitea pani merkille sellaisten lääkevalvontaraporttien lisääntymisen, jotka tukevat Kexxtonen tehottomuutta ja monensiinitabletteja sisältävien regurgioitujen depotbolien määrän lisääntymistä. Epäonnistuminen tablettien suunnitellussa vapauttamisessa depotbolista hoidettuun nautaan huonontaa hoidettujen eläinten mahdollisuuksia saada oikea monensiiniannos eläinlääkkeen myyntiluvan mukaisen käyttöaiheen ja hoitoajan osalta, mikä vaarantaa eläinlääkkeen tehon.

Edellä esitetyn perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että ennen kuin tunnistettujen laatuongelmien esiin tuodut huolenaiheet on ratkaistu tyydyttävästi, naudoille tarkoitetun Kexxtonen 32,4 g tasaisesti vapauttavan depotbolin hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli Kexxtonen myyntiluvan (EU/2/12/145/001-003) peruuttamista.

Lisäksi eläinlääkekomitea katsoi varotoimenä, jonka tarkoituksena on estää lisääntymisen ja siten minimoida uusien vakavien haittatapahtumien riski, että jakeluketjussa saatavissa olevan eläinlääkkeen arvioidun määrän vuoksi kaikki tämän eläinlääkkeen erät on vedettävä pois markkinoilta kaikilla jakeluketjun tasoilla – tukku- ja vähittäismyynnissä sekä käyttäjien (eläinlääkärit/kasvattajat) tasolla.

Lisäksi eläinlääkekomitea suositteli, että myyntiluvan haltijan olisi esitettävä aihekohtainen viestintäsuunnitelma ja jaettava suoraan eläinlääkäreille ja muille eläinten terveydenhoidon ammattilaisille tiedote, jossa heille kerrotaan myyntiluvan peruuttamisesta. Tämä on eläinlääketurvatoiminnan hyviä käytänteitä koskevien ohjeiden¹ mukaista, ja asiakirjat olisi esitettävä eläinlääkekomitealle hyväksyttäväksi toukokuussa 2024 pidettävässä eläinlääkekomitean kokouksessa.

Jotta Kexxtonen myyntiluvan peruutus voidaan kumota, myyntiluvan haltijan on täytettävä jäljempänä esitetyt ehdot tyydyttävästi ja esitettävä vankkaa tieteellistä näyttöä eläinlääkkeen suotuisasta riski-hyötysuhteesta.

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

Liite II

Myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ehdot

Myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ehdot

Jotta lääkkeen myyntiluvan peruutus voidaan kumota naudoille tarkoitetun Kexxtone 32,4 g tasaisesti vapauttavan depotbolin osalta, myyntiluvan haltijan on toimitettava luotettavaa tieteellistä näyttöä eläinlääkkeen suotuisasta riski-hyötysuhteesta.

Myyntiluvan haltijan on täytettävä seuraavat ehdot:

1. Tablettien vapauttamisten kesken jäämisen perimmäinen syy on vielä vahvistettava, ja sen hoitamiseksi on sovellettava asianmukaisia korjaavia ja ehkäiseviä toimia, joihin on sisällyttävä ainakin seuraavat:
 - a. sellaisen erottelumenetelmän kehittäminen lopputuotteen vapauttamista varten, jonka avulla voidaan erottaa tablettien vapauttamisen osalta hyväksyttävän ja ei-hyväksyttävän laadun erät *in vivo*, sekä tämän uuden testin lisääminen vapautumiseritelmään.
 - b. tehoaineen ja rakeiden erityisten prosessinaikaisien lisäkontrollien toteuttaminen ennen tabletointia ja kaikkien muiden sellaisten prosessien tarkastuksien toteuttaminen, jotka on todettu ratkaisevan tärkeiksi vapauttamisen valvonnassa *in vivo*.
 - c. granulointiprosessiin tehtyjen erityisten muutosten määrittäminen ja prosessinaikaisen valvonnan mukauttaminen.
2. Asianmukaisten toimien toteuttaminen sen varmistamiseksi, että tulevaisuudessa valmistetut säiliöt ovat helposti tunnistettavissa, vaikka molemmat siivekkeet poistettaisiin.
3. Sellaisen viestintästrategian esittäminen, jolla lisätään tietoisuutta riskeistä, joita monensiinitabletteja sisältävät regurgitoidut depotbolit aiheuttavat muille kuin kohde-eläinlajeille.

Myyntiluvan peruuttamista suositellaan siihen saakka, kunnes kaikki ehdot on täytetty hyväksyttävästi. Asiaankuuluvat muutoshakemukset on tarvittaessa toimitettava edellä mainittujen ehtojen mukaisesti.