

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado

Resumo geral da avaliação científica de Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos

1. Introdução

Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos (doravante designado por «Kexxtone») é um medicamento veterinário (MV) que contém a substância ativa monensina. Foi autorizado em 2013 através do procedimento centralizado e está indicado para a redução da incidência de cetose na vaca leiteira periparturiente/novilha em que se espera desenvolver cetose.

Kexxtone é uma formulação de libertação controlada de monensina de sódio sob a forma de comprimidos, que está contida num dispositivo de libertação de polipropileno. O dispositivo contém doze comprimidos dispostos num cilindro de plástico equipado com abas de plástico. Este tipo de formulação para bovinos é frequentemente designado por bólus e esta terminologia também é utilizada no presente documento. O cilindro de plástico tem um orifício através do qual os comprimidos são expostos à humidade no rúmen. Uma vez no rúmen, os comprimidos absorvem água através do orifício, formando um gel macio que é depois extrudido através do orifício pela ação de uma mola que assegura que os comprimidos são empurrados para o orifício para se obter uma libertação contínua durante o «período de libertação». O dispositivo deve permanecer no rúmen durante, pelo menos, o período de libertação de cerca de 95 dias. No entanto, se as abas se soltarem do cilindro no rúmen, o dispositivo é regurgitado.

Na sequência de defeitos de qualidade de Kexxtone, que conduziram a eventos de regurgitação do dispositivo enquanto ainda continha comprimidos de monensina, e do aumento de eventos adversos afins notificados em espécies não alvo (cães) para este MV, foi iniciado um procedimento por defeito de qualidade. No âmbito deste procedimento, foram identificadas as seguintes preocupações:

- a) Falhas na libertação programada dos comprimidos do dispositivo para os animais tratados suscitam dúvidas sobre se os animais tratados recebem a dose correta; doses inferiores às ideais podem, por sua vez, suscitar dúvidas sobre a eficácia do MV. Casos de falta de eficácia foram reportados no âmbito da farmacovigilância.
- b) A regurgitação de dispositivos que ainda contêm comprimidos de monensina pode levar à exposição de outras espécies animais ao MV. As mortes de 31 cães foram notificadas em 2023 como estando relacionadas com a exposição dos cães a dispositivos regurgitados de Kexxtone.

O titular da AIM de Kexxtone alegou que os problemas de qualidade se limitavam a determinados lotes fabricados no «período de foco» (julho a novembro de 2021) e indicou que tinha retido 57 lotes desse período. No entanto, não é claro quantos lotes fabricados durante esse período foram aprovados, bem como a razão pela qual o titular da AIM decidiu suspender apenas os lotes fabricados durante esse período, apesar de todos os lotes cumprirem tecnicamente as especificações estabelecidas na AIM.

Além disso, o titular da AIM efetuou alguns ajustes nos parâmetros de fabrico do produto final dentro dos intervalos aprovados na validação do processo, implementados em março de 2022 e novembro de 2023, para resolver os defeitos de qualidade identificados (falhas na libertação programada dos comprimidos de monensina do dispositivo). Consequentemente, o titular de AIM não apresentou nenhum pedido de alteração dos métodos de fabrico e de controlo ou das especificações vigentes para essas alterações.

Outros lotes, para além dos fabricados no período de foco, estiveram implicados nos eventos adversos associados a defeitos de qualidade. Além disso, o número de eventos adversos (relacionados com «regurgitação», «movimento do implante», «falta de eficácia» ou «defeito do produto») aumentou no decurso de 2023 e esta tendência manteve-se durante os primeiros meses de 2024.

Com base no acima exposto, a Comissão Europeia (CE) considerou que não era plausível concluir que os ajustes no processo de fabrico introduzidos em março de 2022 e novembro de 2023 tivessem sido capazes de resolver de forma satisfatória os problemas de qualidade identificados.

Por conseguinte, a 14 de março de 2024, a CE apresentou um pedido ao Comité dos Medicamentos Veterinários (CMV) para dar início a um procedimento nos termos do artigo 130.º, n.º 4, do Regulamento (UE) 2019/6 relativamente a Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos, MV autorizado por procedimento centralizado.

Foi solicitado ao CMV que emitisse um parecer científico sobre se:

- a relação benefício-risco de Kexxtone continua a ser positiva nos termos atuais da AIM, incluindo os aspetos do fabrico e controlo que constam no dossier;
- os lotes de Kexxtone que foram introduzidos no mercado representam um risco para a saúde animal ou para o ambiente e, por conseguinte, se o titular da AIM deve ser obrigado a recolher esses lotes;
- o titular da AIM deve implementar medidas/ações específicas para assegurar uma relação benefício-risco positiva para Kexxtone. Em caso afirmativo, essas medidas/ações devem ser identificadas.

A 29 de março de 2024, o titular da AIM notificou a Agência de que, na sequência do procedimento em que este assunto foi inicialmente avaliado no âmbito dos defeitos de qualidade, e enquanto aguardava o resultado do procedimento previsto no artigo 130.º, n.º 4, tinha suspenso proativamente a comercialização de Kexxtone na UE.

No âmbito do procedimento previsto no artigo 130.º, n.º 4, o titular da AIM foi convidado a fornecer uma exposição oral ao CMV a 16 de abril de 2024. O CMV considerou todos os dados fornecidos pelo titular da AIM por escrito e na exposição oral. Apresenta-se de seguida um resumo das informações mais relevantes.

2. Avaliação científica

Os defeitos de qualidade de Kexxtone levaram à regurgitação do dispositivo, apesar deste ainda conter comprimidos de monensina. Por sua vez, tais eventos suscitam preocupações relativamente à eficácia na espécie alvo, os bovinos, e à exposição de outras espécies animais ao MV (foram notificados eventos adversos em cães, uma espécie não alvo).

1. Aspetos relativos à qualidade

O titular da AIM iniciou uma investigação centrada na qualidade dos lotes produzidos entre julho e novembro de 2021 e confirmou ter identificado alterações no fabrico como a potencial causa principal.

O titular da AIM efetuou alguns ajustes nos parâmetros de fabrico para resolver os defeitos de qualidade identificados. Em particular, foi implementada uma alteração na produção de rotina do produto final em março de 2022 e foi implementada uma nova alteração em novembro de 2023, que são descritas de seguida.

No entanto, apesar da implementação destas alterações no processo, os lotes fabricados após março de 2022 também estiveram implicados em eventos adversos que foram notificados. Por conseguinte, as alterações implementadas até à data não foram eficazes e o titular da AIM propôs, no contexto deste procedimento, várias outras ações corretivas e preventivas (CAPA) que irão exigir alterações à AIM, mas que ainda não foram implementadas. São elas:

- Registrar alterações específicas no processo de granulação.
- Implementar controlos adicionais específicos durante o processo para a substância ativa e para os grânulos antes da produção de comprimidos.
- Voltar ao processo de fabrico anterior da substância ativa, revertendo duas alterações implementadas no processo de fabrico da substância ativa. Uma destas alterações foi identificada pelo titular da AIM como a causa principal da libertação incompleta dos comprimidos *in vivo*.
- Adicionar o número do molde na parte superior do cilindro para melhorar a rastreabilidade e permitir a identificação do lote do cilindro regurgitado na ausência das suas abas.
- Melhorar o formato do molde e das abas para reduzir os casos de regurgitação.
- Desenvolver um método discriminatório para o produto final para distinguir lotes de qualidade aceitável dos de qualidade inaceitável.

Discussão

No contexto deste procedimento, o titular da AIM indicou que considera que uma das alterações implementadas no processo de fabrico da substância ativa em maio de 2021 é a causa principal do defeito do produto relativo à libertação incompleta dos comprimidos («problema de qualidade identificado»). De acordo com o titular de AIM, esta alteração provocou mudanças nos processos de micronização e granulação de Kexxtone.

Em março de 2022, foram efetuadas alterações nos parâmetros do equipamento de granulação. Em novembro de 2023, foi implementada uma nova alteração no processo de granulação. Não foi submetido nenhum pedido de alteração à AIM para estas alterações, uma vez que o titular de AIM considerou que se encontravam dentro dos intervalos aprovados para o MV, em conformidade com a validação do processo aprovada.

De acordo com o titular de AIM, a monitorização do processo antes e depois da alteração implementada no processo de granulação em novembro de 2023 revelou alterações nos grânulos, que, na opinião do titular da AIM, melhoram a sua qualidade e asseguram a libertação adequada do produto *in vivo*. Uma das CAPA propostas pelo titular de AIM é um controlo adicional durante o processo para incluir uma especificação para os grânulos.

O teste de extrusão em gel incluído na especificação de libertação de Kexxtone demonstrou agora ser incapaz de distinguir *in vivo* os lotes com uma libertação aceitável de comprimidos dos lotes com uma libertação inaceitável. Durante a exposição oral, o titular da AIM comprometeu-se a desenvolver um método discriminatório para o produto final para distinguir lotes de qualidade aceitável dos de qualidade inaceitável. Este ensaio está atualmente em fase de desenvolvimento e o titular da AIM não conseguiu fornecer um prazo exato para a sua finalização. Até que esse método seja desenvolvido e validado, o titular da AIM propôs a utilização de outro ensaio para prever a libertação aceitável dos comprimidos, que foi utilizado durante o desenvolvimento do produto e durante as alterações de fabrico. No entanto, o método não foi autorizado como parte da AIM, não está validado e não foram estabelecidos critérios de aceitação. O método é utilizado apenas para fins comparativos.

Para os limites adicionais de controlo durante o processo para a substância ativa e para os grânulos, o titular da AIM comprometeu-se a submeter uma alteração.

A CAPA proposta para melhorar a rastreabilidade do MV no terreno em caso de regurgitação está pendente da implementação de um sistema de marcação para o cilindro do dispositivo, de modo a preservar a informação mesmo que ambas as abas se soltem. O titular da AIM propôs a submissão de um pedido de alteração.

A CAPA proposta para melhorar o desenho das abas para aumentar a sua durabilidade é proposta como uma medida de mitigação para reduzir a incidência de regurgitação. O titular da AIM propôs a submissão de um pedido de alteração.

Durante a exposição oral, o titular da AIM também indicou que pretende reverter imediatamente para o processo anterior de fabrico da substância ativa e revalidar o processo de fabrico do produto final. O prazo para esta CAPA não é claro.

Resumo e conclusões

No contexto deste procedimento, o titular da AIM indicou que considera que uma das alterações implementadas no processo de fabrico da substância ativa em maio de 2021 é a causa principal do defeito do produto relativo à libertação incompleta de comprimidos. No entanto, tendo em conta as múltiplas alterações que ocorreram posteriormente no processo de fabrico e os múltiplos fatores que podem ter contribuído para os problemas de qualidade identificados, o CMV considerou que o titular da AIM deveria fornecer evidências adicionais para confirmar a causa subjacente à libertação incompleta de comprimidos.

O titular da AIM propôs várias CAPA para resolver os problemas de qualidade identificados e apenas um pequeno número foi implementado até à data. O Comité considerou que as evidências fornecidas não são suficientes para demonstrar que estas CAPA são capazes de resolver os problemas de qualidade identificados e assinalou que os lotes fabricados após a implementação de algumas destas CAPA foram alvo de relatórios de farmacovigilância. Além disso, a implementação das CAPA propostas exigiria uma avaliação adicional no âmbito de um procedimento de alteração. Uma vez que as restantes CAPA ainda não foram implementadas, o CMV considerou que não é possível concluir sobre a sua capacidade de garantir a produção de lotes de qualidade adequada.

Todos os lotes que foram alvo de notificações de eventos adversos passaram todos os controlos implementados durante o processo e nos testes de libertação do produto final. Isto demonstra que os controlos em vigor não são adequados para garantir a uniformidade das características de qualidade importantes do produto, que, por sua vez, garantem que o MV tem um desempenho satisfatório e uniforme na prática clínica.

Os controlos implementados atualmente durante o processo e as especificações do produto não são suficientemente discriminatórios e não existe atualmente nenhum ensaio que demonstre a eficácia das CAPA ou que distinga lotes de qualidade aceitável dos de qualidade inaceitável no que diz respeito à libertação de comprimidos *in vivo*. A proposta do titular de AIM de utilizar temporariamente um ensaio não validado, sem condições de ensaio e critérios de aceitação definidos, até que seja desenvolvido e validado um método discriminatório do produto final, não é considerada adequada para confirmar que os lotes terão uma qualidade aceitável.

Além disso, outras medidas de mitigação para reduzir a incidência de regurgitação e melhorar a rastreabilidade também estão pendentes.

2. aspetos relacionados com a segurança

A substância ativa de Kexxtone (monensina) é tóxica para cães. Os efeitos mais comuns da monensina em cães são anorexia, vômitos, fraqueza muscular, ataxia, paresia/paralisia progressiva, decúbito, arritmias, convulsões e morte. Desconhece-se o mecanismo exato da toxicidade em cães.

A regurgitação de bólus contendo comprimidos de monensina decorrente deste defeito de qualidade representa um risco acrescido de intoxicação para as espécies não alvo (em particular, os cães). Este risco acrescido parece ser confirmado pelo aumento de eventos adversos (incluindo mortes) notificados

em cães em 2023/2024 (com base nos dados do armazém de dados), relacionado com a exposição dos cães a dispositivos regurgitados de Kexxtone.

Discussão

Em agosto de 2022, o titular da AIM submeteu um sinal na base de dados de farmacovigilância, reportando 21 casos (incluindo 8 mortes) em cães durante o período entre 1 de agosto de 2020 e 15 de junho de 2022. Neste período, os sinais clínicos em cães foram níveis elevados de enzimas hepáticas, paresia e colapso. A conclusão do titular da AIM consistia em continuar a monitorizar a exposição canina.

A última submissão de sinais na base de dados de farmacovigilância foi a 31 de janeiro de 2024, mas não foi mencionada qualquer exposição em cães. No entanto, foram recebidos 54 novos casos relativos a intoxicação em cães entre janeiro de 2023 e março de 2024 (47 dos quais em 2023), de acordo com a análise do armazém de dados. Estes casos, recebidos em 2023 e nos primeiros meses de 2024, indicavam que os cães ingeriram uma quantidade desconhecida de monensina e envolveram 40 mortes em cães.

O CMV assinalou as medidas existentes de mitigação de riscos: advertências no resumo das características do produto e no folheto informativo; programas e materiais educacionais para veterinários e agricultores em países da UE; descrição gravada da substância ativa monensina no dispositivo; melhoria contínua e gestão do formato do dispositivo e das suas propriedades para minimizar a regurgitação relacionada com a falha do dispositivo; desenvolvimento de um método discriminatório do produto final para garantir a libertação adequada dos comprimidos *in vivo* e, assim, minimizar a potencial exposição de espécies não alvo. No entanto, apesar dessas medidas, houve um aumento de eventos adversos notificados em cães em 2023, que continua em 2024.

O titular da AIM considerou que os dados de farmacovigilância indicam que o aumento de notificações de regurgitação está correlacionado com o aumento de notificações de defeitos de qualidade relativos à libertação incompleta de comprimidos, mas não refletem um aumento real da taxa de regurgitação e, por conseguinte, o risco para os cães não aumentou em resultado da libertação incompleta de comprimidos.

Para complementar as medidas de mitigação de riscos já existentes, o titular da AIM propôs aumentar as advertências no rótulo da embalagem do produto relativamente à exposição de espécies não alvo, gravar uma advertência adicional para cães em cada cilindro e explorar a possibilidade de incorporar um amargante na cápsula para dissuadir o consumo de espécies não alvo. O titular da AIM também propôs uma campanha educacional adicional a nível da UE sobre a eliminação dos cilindros e a prevenção da exposição de espécies não alvo e dos riscos para as explorações agrícolas em geral.

Resumo e conclusões

O CMV considerou que a correlação entre dispositivos regurgitados com libertação incompleta de comprimidos e o aumento das notificações de eventos adversos em espécies não alvo (cães) desde que o defeito de qualidade foi registado era indicativa de um aumento do risco de intoxicação para outros animais que não a espécie alvo.

A afirmação do titular da AIM de que não existe um risco acrescido para as espécies não alvo não é consistente com os dados de farmacovigilância disponíveis. De facto, de acordo com a informação fornecida pelo titular da AIM, o número de notificações de regurgitação ou movimento do implante associado à libertação incompleta de comprimidos (ou seja, bólus contendo comprimidos de monensina após 95 dias) parece ter aumentado durante o ano de 2023. Além disso, mesmo que se aceite que a frequência global de regurgitação de bólus não tenha aumentado (mas sim a notificação dos mesmos, devido à presença de comprimidos de monensina), considerou-se que o risco para as espécies não alvo

aumentou em resultado deste defeito de qualidade devido ao maior número de notificações de bólus regurgitados contendo comprimidos de monensina.

O Comité assinalou que, embora o titular da AIM alegue ter feito alguns ajustes nos parâmetros de fabrico para resolver os defeitos de qualidade identificados e implementado esses ajustes desde março de 2022, as notificações de intoxicação (incluindo vítimas mortais) em cães aumentou em 2023 e continua a aumentar em 2024, e inclui lotes fabricados desde março de 2022, sugerindo que continua a existir um risco acrescido para espécies não alvo, apesar das medidas de mitigação de riscos implementadas até à data.

O CMV também assinalou que as medidas já implementadas para minimizar a exposição de espécies não alvo a Kexxtone não foram capazes de responder de forma satisfatória ao risco de eventos adversos em cães, uma espécie não alvo. No que se refere à proposta do titular da AIM de complementar as advertências existentes no rótulo em matéria de mitigação de riscos relativamente à exposição de espécies não alvo e de gravar uma advertência adicional em cada cilindro, o CMV considerou que não seria capaz de responder adequadamente ao risco acrescido colocado pelos bólus regurgitados contendo comprimidos de monensina. A proposta do titular da AIM de explorar a possibilidade de incorporar um amargante no dispositivo é considerada merecedora de seguimento. No entanto, uma vez que está apenas a ser explorada, não pode ser considerada, neste momento, como uma medida adequada para responder aos riscos identificados para as espécies não alvo.

3. Aspetos relacionados com a eficácia

Os problemas de qualidade identificados, acima referidos, conduziram à regurgitação do dispositivo enquanto ainda contém comprimidos de monensina, o que faz com que os animais tratados não recebam a quantidade total de monensina durante o tempo previsto, pelo que a dosagem não é a ideal. Consequentemente, isto suscita dúvidas quanto à eficácia da MV. Casos de falta de eficácia foram reportados no âmbito da farmacovigilância.

Discussão

A 31 de janeiro de 2024, o titular da AIM submeteu um sinal na base de dados de farmacovigilância, analisando sinais de «falta de eficácia» e «regurgitação» em relação a casos associados à libertação incompleta de comprimidos de monensina do dispositivo. Foram igualmente consideradas as notificações de «movimento do implante».

O relatório de sinais incluiu os casos notificados na EudraVigilance Veterinary durante o ano de 2023 e também o número cumulativo de casos desde a primeira comercialização do MV. De 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2023, foram comunicados 81 casos de «falta de eficácia», 493 casos de «movimento do implante» (326 dos quais associados à libertação incompleta de comprimidos) e 338 casos de «regurgitação» (236 dos quais associados à libertação incompleta de comprimidos). Estas notificações durante 2023 representam 65 %, 78 % e 82 %, respetivamente, de todas as notificações para os respetivos sinais registadas até à data, sugerindo um aumento significativo na incidência de tais notificações em 2023, em comparação com anos anteriores.

Durante a avaliação do 8.º RPS em 2021, o titular da AIM discutiu a substituição do material do dispositivo por um material de maior tensão de rutura. A alteração deste material deveu-se à cessação do fabrico de polipropileno pelo fornecedor. No entanto, o titular da AIM afirmou que seria de esperar uma diminuição na quebra das abas e, por conseguinte, uma redução da incidência de regurgitações, e comprometeu-se a avaliar o impacto desta alteração, continuando a monitorizar as notificações de regurgitação. Dado que foram notificados bólus regurgitados (com libertação incompleta de comprimidos) como estando associados a este defeito de qualidade, não ficou claro qual o impacto (se algum) que a alteração do material do dispositivo teve, ou em que medida as abas partidas contribuem

para a regurgitação do bólus. Por conseguinte, foi solicitado ao titular da AIM que fornecesse uma atualização sobre esta matéria na exposição oral na reunião do CMV em abril de 2024. O titular da AIM confirmou que a alteração para um material com maior tensão de rutura não se correlacionou com quaisquer tendências em termos de defeitos do produto e/ou eventos de regurgitação, conforme monitorizado desde a sua implementação em 2020.

Devido à natureza deste MV, ou seja, um dispositivo de libertação contínua, a não libertação da substância ativa prevista ao longo de um período de aproximadamente 95 dias suscita preocupações sobre se os animais tratados recebem a dose necessária de monensina. A relação entre os dispositivos regurgitados com libertação incompleta de comprimidos e um aumento das notificações de «falta de eficácia» desde 2021 é indicativa de um risco acrescido de administração de doses incompletas e subótimas e, por sua vez, suscita dúvidas sobre a eficácia do MV para a utilização prevista. Após a administração do MV, os utilizadores esperam que o produto permaneça in situ e forneça monensina ao animal tratado durante aproximadamente 95 dias, reduzindo assim a incidência de cetose em vacas leiteiras periparturientes e novilhas em que se espera desenvolverem cetose. A libertação incompleta de monensina devido à regurgitação do bólus que contém comprimidos de monensina apresenta, inerentemente, um risco para os animais tratados em termos de administração de doses subótimas/incompletas.

O titular da AIM considerou que, apesar das várias notificações de suspeita de falta de eficácia, poucas incluíam informações adequadas para confirmar o desenvolvimento de cetose clínica em animais tratados e muitas notificações assumiram que existia falta de eficácia devido à presença de comprimidos de monensina em bólus regurgitados. Apesar de se reconhecer que os relatórios de farmacovigilância podem nem sempre conter informações suficientes para esclarecer se a «falta de eficácia» comunicada foi confirmada na prática, é um facto que, quando o bólus é regurgitado enquanto ainda contém comprimidos de monensina, o animal tratado não recebeu a dose pretendida e, por conseguinte, a quantidade de monensina administrada ao animal tratado é inferior à dose com base na qual a eficácia foi demonstrada aquando da concessão da AIM. Nestas circunstâncias, não se pode presumir a eficácia do MV.

Em resposta às questões colocadas no decurso da investigação deste defeito de qualidade, o titular da AIM forneceu as seguintes informações:

2023	Jan-Mar		Abr-Jun		Jul-Set		Out-Dez		Jan-Dez	
	SINAL	Número de casos	Libertação incompleta	Número de casos						
Regurgitação	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Movimento do implante	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitação ou movimento do implante	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Defeito do produto*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121

2023	Jan-Mar	Abr-Jun	Jul-Set	Out-Dez	Jan-Dez
Tal como submetido na IRIS	63	77	87	112	339

* Nenhum caso Defeito do produto sem outro sinal Movimento do implante ou Regurgitação

Esta tabela mostra os casos de «regurgitação», «movimento do implante» e «defeito do produto» associado à libertação incompleta de comprimidos para o ano de 2023, separados por trimestres. Pode observar-se que um grande número de casos notificados durante 2023 com os sinais supramencionados também apresentam problemas de libertação do produto.

Resumo e conclusão

Dado o aumento do número de relatórios de farmacovigilância que corroboram a falta de eficácia de Kexxtone desde a notificação do defeito de qualidade, e o aumento significativo da regurgitação de bólus com libertação incompleta de comprimidos durante 2023 (e que continua em 2024), o CMV concluiu que existem preocupações graves relativamente à eficácia deste MV.

O CMV considerou que a não libertação de toda a dose pretendida de monensina durante o tempo previsto (aproximadamente 95 dias) põe em causa a eficácia do MV. O Comité concluiu igualmente que, uma vez que o titular da AIM não pode garantir que os problemas de qualidade identificados não estão presentes nos lotes atualmente disponíveis no mercado, a eficácia desses lotes de Kexxtone está comprometida.

Avaliação da relação benefício-risco

No âmbito deste procedimento, foi solicitado ao titular da AIM que esclarecesse se a relação benefício-risco de Kexxtone continua a ser positiva e se os lotes atualmente disponíveis no mercado e a serem colocados no mercado representam um risco para a saúde animal ou para o ambiente.

Durante a exposição oral realizada em abril de 2024, o titular da AIM salientou que Kexxtone é o único MV comercializado especificamente indicado para a redução da incidência de cetose. Contudo, o Comité considerou que existem outras medidas para prevenir a cetose, tais como assegurar uma boa ingestão de alimentos e dietas que forneçam os nutrientes necessários durante o período seco tardio ou imediatamente após o parto. Existem também alternativas no mercado tanto para a prevenção como para o tratamento de cetose em vacas.

Além disso, é importante salientar que o Grupo de Trabalho do Ponto de Contacto Único (SPOC) em matéria de Escassez de Medicamentos da EMA avaliou a criticidade da potencial escassez de Kexxtone na União Europeia. Embora nem todas as Autoridades Nacionais Competentes (ANC) da UE/EEE para MV estejam representadas no SPOC (21 ANC), 15 ANC responderam ao inquérito e nenhuma delas consideraria crítica a escassez deste MV. Além disso, indicaram a disponibilidade de alternativas para a gestão de cetose em bovinos. Com base nas opiniões recebidas, considerou-se que não haveria um impacto crítico nos Estados-Membros da UE/EEE em caso de escassez de Kexxtone.

Após se considerar todos os esclarecimentos prestados pelo titular da AIM, tal como descrito nas secções anteriores, o CMV concluiu que os problemas de qualidade identificados comprometem a eficácia de Kexxtone ao impedir que os bovinos tratados recebam a dose de monensina com base na qual a eficácia foi estabelecida aquando da concessão da AIM. Além disso, esses problemas de qualidade levaram à exposição de espécies não alvo à substância ativa monensina, o que, por sua vez, levou a casos de toxicidade e desfechos fatais em cães. Em termos gerais, o CMV concluiu que a relação benefício-risco de Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para

Bovinos já não é positiva até que as preocupações apontadas em resultado dos problemas de qualidade identificados tenham sido abordadas de forma satisfatória.

É importante salientar que o CMV considerou devidamente a proposta do titular da AIM, no contexto deste procedimento, de recolher apenas os lotes fabricados entre julho de 2021 e março de 2022, mas concluiu que seria insuficiente pelas seguintes razões:

- O titular da AIM indicou que a implementação da alteração do processo de fabrico da substância ativa em maio de 2021 é a causa principal da libertação incompleta de comprimidos. Se a proposta do titular da AIM quanto à causa principal estiver correta, não será possível ter confiança na qualidade dos lotes aprovados até que a alteração seja revertida.
- As alterações implementadas no processo de fabrico do produto final em março de 2022 e novembro de 2023 não foram suficientes para resolver o problema da libertação incompleta. Isto é também confirmado pelo facto de, pelo menos, 24 lotes fabricados entre março e agosto de 2022 estarem envolvidos em eventos adversos afins.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O CMV analisou o procedimento iniciado nos termos do artigo 130.º, n.º 4, do Regulamento (UE) 2019/6 para Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos (monensina).
- O CMV constatou que os problemas de qualidade identificados para Kexxtone conduzem à regurgitação do dispositivo, enquanto este ainda contém comprimidos de monensina.
- O CMV reviu a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os dados fornecidos pelo titular da AIM por escrito e numa exposição oral sobre os defeitos de qualidade de Kexxtone, a potencial falta de eficácia em bovinos, os eventos adversos em espécies não alvo (cães) e a relação benefício-risco global do MV.
- O CMV constatou que não existe atualmente nenhum método validado que permita distinguir lotes de qualidade aceitável dos de qualidade inaceitável no que diz respeito à libertação de comprimidos in vivo.
- O CMV constatou que, embora algumas CAPA tenham sido implementadas no processo de fabrico, a eficácia destas medidas na resolução do problema de libertação incompleta de comprimidos não foi adequadamente demonstrada e não está comprovada, tendo em conta os relatórios periódicos de farmacovigilância relativos aos lotes fabricados após a sua implementação.
- O CMV também constatou que o titular da AIM ainda não iniciou os procedimentos de alteração para implementar algumas das CAPA identificadas.
- O CMV considerou que a evidência sobre o risco acrescido de exposição de espécies não alvo (cães) a dispositivos regurgitados ainda contendo comprimidos não dissolvidos suscitava preocupações graves em termos de segurança. Os eventos adversos graves em cães, incluindo casos fatais, continuam a ser notificados. Em 2023, foram notificadas trinta e uma mortes em cães e, nos primeiros 3 meses de 2024, foram notificadas nove mortes em cães.
- O CMV tomou nota de todas as medidas de mitigação de riscos propostas pelo titular da AIM e concluiu que as medidas já implementadas não foram capazes de resolver satisfatoriamente o risco de eventos adversos em espécies não alvo (cães) e que as medidas adicionais propostas não podem ser implementadas imediatamente contra este risco.

- O CMV observou um aumento das notificações de farmacovigilância indicativas da falta de eficácia de Kexxtone e um aumento do número de bólus regurgitados que contêm comprimidos de monensina. As falhas na libertação programada dos comprimidos do dispositivo para os bovinos tratados têm um impacto negativo na capacidade dos animais tratados de receber a dose correta de monensina no que diz respeito à indicação do MV e ao período de tratamento, tal como previsto na AIM, comprometendo a eficácia do MV.

Face ao acima exposto, o CMV concluiu que, até que as preocupações apontadas em resultado dos problemas de qualidade identificados sejam resolvidas de forma satisfatória, a relação benefício-risco de Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua para Bovinos já não é positiva.

Por conseguinte, o CMV recomendou a suspensão da AIM para Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Além disso, como medida de precaução para evitar uma maior exposição e, deste modo, minimizar o risco de mais eventos adversos graves, o CMV considerou que, face à quantidade estimada de MV disponível na cadeia de distribuição, todos os lotes deste MV devem ser retirados do mercado a todos os níveis da cadeia de distribuição: distribuidor, vendedor e consumidor (veterinários/criadores de gado).

Além disso, o CMV recomendou que o titular da AIM apresentasse um plano de comunicação específico para o tema e uma comunicação para profissionais de saúde animal para informar os veterinários e outros profissionais de saúde animal da suspensão da AIM. Isto está em conformidade com as orientações sobre as boas práticas de farmacovigilância veterinária¹ e os documentos devem ser apresentados ao CMV para aprovação durante a reunião do CMV de maio de 2024.

Para o levantamento da suspensão da AIM de Kexxtone, o titular da AIM deve abordar satisfatoriamente as condições especificadas abaixo e fornecer evidências científicas sólidas de uma relação benefício-risco positiva do MV.

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

Anexo II

Condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado

Condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado

Para o levantamento da suspensão da AIM para Kexxtone 32,4 g Dispositivo intrarruminal de libertação contínua em Bovinos, o titular da AIM deverá fornecer evidências científicas sólidas de uma relação benefício-risco positiva do MV.

As seguintes condições devem ser cumpridas pelo titular da AIM:

1. a causa subjacente à libertação incompleta de comprimidos deve ser confirmada e devem ser implementadas CAPA adequadas para o resolver, que devem incluir, pelo menos, o seguinte:
 - a. desenvolver um método discriminatório para a libertação do produto final que possa distinguir lotes de qualidade aceitável dos de qualidade inaceitável no que respeita à libertação de comprimidos *in vivo* e adicionar este novo ensaio à especificação da libertação.
 - b. implementar controlos adicionais específicos durante o processo para a substância ativa e para os grânulos antes da produção de comprimidos e quaisquer outros controlos do processo identificados como críticos para controlar a libertação *in vivo*.
 - c. definir alterações específicas no processo de granulação e ajustar o controlo durante o processo.
2. tomar medidas adequadas para garantir que os cilindros fabricados no futuro sejam facilmente identificáveis, mesmo que ambas as abas sejam removidas.
3. apresentar uma estratégia de comunicação para aumentar a sensibilização para os riscos que bólus regurgitados contendo comprimidos de monensina representam para espécies não alvo.

Recomenda-se a suspensão da AIM até que todas as condições sejam satisfatoriamente abordadas. Devem ser submetidos pedidos de alteração relevantes para as condições acima mencionadas, quando necessário.