

Anexa I
**Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizației de
comercializare**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine

1. Introducere

Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine (denumit în continuare „Kexxtone”) este un produs medicinal veterinar (PMV) care conține substanța activă monensină. A fost autorizat în 2013 prin procedura centralizată și este destinat reducerii incidenței cetozei la vaci de lapte/juninci periparturiente la care se preconizează dezvoltarea cetozei.

Kexxtone este o formă farmaceutică cu eliberare controlată de monensină sodică sub formă de comprimate, care este inclusă într-un dispozitiv de administrare din polipropilenă. Tubul din plastic al dispozitivului, care este prevăzut cu brațe din plastic, conține 12 comprimate. Acest tip de prezentare pentru bovine este adesea denumit bolus, termen care se folosește și în acest document. Tubul din plastic are un orificiu prin care comprimatele sunt expuse la umiditate în rumen. Odată introduse în rumen, comprimatele absorb apă prin acest orificiu, formând un gel moale care este apoi extrudat prin orificiu prin acțiunea unui arc care asigură împingerea comprimatelor către orificiu pentru a obține eliberarea continuă pe tot parcursul „perioadei de eliberare”. Dispozitivul este conceput pentru a fi reținut în rumen cel puțin pe durata perioadei de eliberare de aproximativ 95 de zile; dacă însă brațele se desprind de tub în rumen, dispozitivul este regurgitat.

Ca urmare a deficiențelor de calitate a Kexxtone care au dus la evenimente de regurgitare a dispozitivului în timp ce conținea încă comprimate de monensină, precum și a creșterii evenimentelor adverse asociate raportate la o specie nevizată (câini) pentru acest PMV, a fost inițiată o procedură privind un defect de calitate. În această procedură au fost exprimate următoarele motive de îngrijorare:

- a) neconformitatea cu programul de eliberare a comprimatelor din dispozitiv la animalele tratate ridică semne de întrebare cu privire la primirea dozei corecte de către animalele tratate; la rândul său, administrarea unei doze sub nivelul optim ar putea să ridice semne de întrebare cu privire la eficacitatea PMV. În cadrul farmacovigilenței au fost primite rapoarte privind lipsa eficacității;
- b) regurgitarea dispozitivelor care conțin încă comprimate de monensină poate duce la expunerea altor specii de animale la PMV. În 2023 s-au raportat decese la 31 de câini ca fiind legate de expunerea câinilor la dispozitive de Kexxtone regurgitate.

Deținătorul autorizației de comercializare pentru Kexxtone a susținut că problemele de calitate au fost limitate la anumite loturi fabricate în „perioada de interes” (iulie-noiembrie 2021) și a indicat că a reținut 57 de loturi din perioada respectivă. Nu este însă clar câte loturi fabricate în perioada respectivă au fost eliberate, și nici motivul pentru care deținătorul autorizației de comercializare a decis să blocheze doar loturile fabricate în perioada respectivă, în pofida faptului că toate loturile îndeplineau din punct de vedere tehnic specificațiile stabilite în autorizația de comercializare.

În plus, deținătorul autorizației de comercializare a efectuat unele ajustări ale parametrilor de fabricație ai produsului finit în limitele intervalelor aprobate la validarea procesului, implementate în martie 2022 și noiembrie 2023, pentru a remedia defectele de calitate identificate (neconformitatea cu programul de eliberare a comprimatelor de monensină din dispozitiv). În consecință, deținătorul autorizației de comercializare nu a depus nicio cerere de modificare a metodelor de fabricație și control sau a specificațiilor actuale pentru modificările respective.

În evenimentele adverse raportate legate de defectele de calitate au fost implicate nu numai loturile fabricate în perioada de interes, ci și alte loturi. În plus, numărul evenimentelor adverse raportate

(legate de „regurgitare”, „deplasarea implantului”, „lipsa eficacității” sau „un defect al produsului”) a crescut în cursul anului 2023, tendință care a continuat în primele luni ale anului 2024.

Pe baza tuturor celor de mai sus, Comisia Europeană (CE) a considerat că nu pare a fi o concluzie plauzibilă aceea că ajustările procesului de fabricație introduse în martie 2022 și în noiembrie 2023 au fost în măsură să rezolve în mod satisfăcător problemele de calitate identificate.

Prin urmare, la 14 martie 2024, CE a prezentat Comitetului pentru produse medicinale veterinare (CVMP) o cerere de inițiere a unei proceduri în temeiul articolului 130 alineatul (4) din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru produsul medicinal veterinar autorizat prin procedură centralizată Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine.

S-a solicitat CVMP să emită un aviz științific prin care să indice dacă:

- raportul beneficiu-risc pentru Kexxtone continuă să fie pozitiv în condițiile actuale ale autorizației de comercializare, inclusiv în ceea ce privește aspectele de fabricație și de control cuprinse în dosar;
- loturile de Kexxtone care au fost puse pe piață prezintă un risc pentru sănătatea animală sau pentru mediu și, prin urmare, dacă deținătorului autorizației de comercializare ar trebui să i se impună retragerea loturilor respective;
- deținătorul autorizației de comercializare trebuie să pună în aplicare măsuri/acțiuni specifice pentru a asigura un raport beneficiu-risc pozitiv pentru Kexxtone. În caz afirmativ, măsurile/acțiunile respective trebuie identificate.

La 29 martie 2024, deținătorul autorizației de comercializare a informat agenția că, în urma procedurii prin care s-a realizat evaluarea inițială a acestei chestiuni în contextul defectelor de calitate și în așteptarea rezultatului procedurii prevăzute la articolul 130 alineatul (4), a întrerupt din proprie inițiativă comercializarea Kexxtone în UE.

În cadrul procedurii prevăzute la articolul 130 alineatul (4), deținătorul autorizației de comercializare a fost invitat să prezinte CVMP o explicație verbală la 16 aprilie 2024. CVMP a analizat toate datele disponibile prezentate de deținătorul autorizației de comercializare în scris și în cadrul explicației verbale. Mai jos se găsește un rezumat al celor mai relevante informații.

2. Evaluarea științifică

Defectele de calitate ale Kexxtone au dus la regurgitarea dispozitivului în timp ce acesta conținea încă comprimate de monensin. La rândul lor, aceste evenimente suscită motive de îngrijorare privind eficacitatea la specia țintă bovine și expunerea la PMV a altor specii de animale (s-au raportat evenimente adverse la specia nevizată câini).

1. Aspecte referitoare la calitate

Deținătorul autorizației de comercializare a inițiat o anchetă axată pe calitatea loturilor produse în perioada iulie-noiembrie 2021 și a confirmat că a identificat drept posibilă cauză principală anumite modificări în procesul de fabricație.

Deținătorul autorizației de comercializare a efectuat unele ajustări ale parametrilor de fabricație pentru a remedia defectele de calitate identificate. Concret, în martie 2022 a fost realizată o modificare în producția de rutină a produsului finit, iar în noiembrie 2023 a fost introdusă o altă modificare, cele două fiind descrise mai jos.

Totuși, în pofida introducerii acestor modificări de proces, în evenimentele adverse raportate au fost implicate și loturi produse după luna martie 2022. Prin urmare, modificările introduse până în prezent nu au fost eficace, iar deținătorul autorizației de comercializare a propus în contextul prezentei proceduri o serie de măsuri corective și preventive (MCP) suplimentare, care vor necesita modificări ale autorizației de comercializare, dar care nu au fost încă puse în aplicare. Acestea sunt:

- înregistrarea modificărilor specifice apărute în procesul de granulare;
- instituirea unor controale de producție suplimentare specifice pentru substanța activă și pentru granule înainte de comprimare;
- revenirea la procesul anterior de fabricație a substanței active prin anularea a două modificări efectuate în procesul de fabricație a substanței active. Una dintre aceste modificări a fost identificată de deținătorul autorizației de comercializare ca fiind cauza principală a eliberării incomplete a comprimatului *in vivo*;
- adăugarea numărului matricei la partea superioară a tubului pentru a îmbunătăți trasabilitatea și a permite identificarea lotului din care făcea parte tubul regurgitat în lipsa brațelor acestuia;
- îmbunătățirea matricei și a proiectării brațelor pentru a reduce cazurile de regurgitare;
- realizarea unei metode de discriminare pentru produsul finit, prin care să se facă distincția între loturile de calitate acceptabilă și cele de calitate inacceptabilă.

Discuție

În contextul acestei proceduri, deținătorul autorizației de comercializare a indicat că, în opinia sa, una dintre modificările introduse în procesul de fabricație a substanței active în mai 2021 reprezintă cauza principală a defectului produsului care constă în eliberarea incompletă a comprimatelor („problema de calitate identificată”). Potrivit deținătorului autorizației de comercializare, această modificare a dus la schimbări în procesele de micronizare și granulare pentru Kexxtone.

În martie 2022 au fost aduse modificări setărilor echipamentului de granulare. O altă modificare de proces a fost introdusă în procesul de granulare în noiembrie 2023. Pentru aceste modificări nu s-au depus cereri de variație a autorizației de comercializare, deoarece deținătorul autorizației de comercializare a considerat că se încadrează în limitele aprobate pentru PMV, în conformitate cu validarea procesului aprobat.

Potrivit deținătorului autorizației de comercializare, monitorizarea procesului înainte și după modificarea introdusă în procesul de granulare în noiembrie 2023 a demonstrat modificări ale granulelor, care în opinia sa, îmbunătățesc calitatea acestora și asigură eliberarea corespunzătoare a produsului *in vivo*. Una dintre măsurile corective și preventive propuse de deținătorul autorizației de comercializare constă într-un control de producție suplimentar care să includă o specificație pentru granule.

În prezent s-a demonstrat că testul de extrudare a gelului inclus în specificația de eliberare pentru Kexxtone nu poate face distincția între loturile cu eliberare acceptabilă și cele cu eliberare inacceptabilă a comprimatelor *in vivo*. Cu ocazia explicației verbale, deținătorul autorizației de comercializare s-a angajat să realizeze o metodă de discriminare pentru produsul finit, prin care să se facă distincția între loturile de calitate acceptabilă și cele de calitate inacceptabilă. Acest test este în prezent în curs de dezvoltare, iar deținătorul autorizației de comercializare nu a putut să indice un termen exact pentru finalizarea lui. Până la elaborarea și validarea unei astfel de metode, deținătorul autorizației de comercializare a propus utilizarea altui test care să prevadă eliberarea acceptabilă a comprimatelor, care a fost folosit în timpul dezvoltării produsului și în timpul modificărilor de fabricație. Metoda nu a

fost însă autorizată ca parte a autorizației de comercializare, nu este validată și nu sunt stabilite criterii de acceptare. Metoda se folosește numai în scop comparativ.

Pentru limitele suplimentare aplicabile substanței active și granulelor în cadrul controlului de producție, deținătorul autorizației de comercializare s-a angajat să depună o cerere de variație.

MCP propusă pentru îmbunătățirea trasabilității PMV pe teren în cazul regurgitării depinde de viitoarea implementare a unui sistem de marcare a tubului dispozitivului, astfel încât informațiile să fie păstrate chiar dacă ambele brațe se desprind de tub. Deținătorul autorizației de comercializare a propus depunerea unei cereri de variație.

MCP propusă pentru îmbunătățirea proiectării brațelor cu scopul de a le mări durabilitatea este propusă ca măsură de atenuare pentru a reduce incidența regurgitării. Deținătorul autorizației de comercializare a propus depunerea unei cereri de variație.

Cu ocazia explicației verbale, deținătorul autorizației de comercializare a indicat, de asemenea, că intenționează să revină imediat la procesul anterior de fabricație a substanței active și să revalideze procesul de fabricație a produsului finit. Intervalul de timp pentru această MCP este neclar.

Rezumat și concluzii

În contextul acestei proceduri, deținătorul autorizației de comercializare a indicat că, în opinia sa, una dintre modificările introduse în procesul de fabricație a substanței active în mai 2021 este cauza principală a defectului produsului care constă în eliberarea incompletă. Având însă în vedere modificările multiple care au avut loc ulterior în procesul de fabricație și factorii multipli care ar fi putut contribui la problemele de calitate identificate, CVMP a considerat că deținătorul autorizației de comercializare ar trebui să furnizeze dovezi suplimentare pentru a confirma cauza subiacentă a eliberării incomplete a comprimatelor.

Au fost propuse mai multe măsuri corective și preventive de către deținătorul autorizației de comercializare pentru a aborda problemele de calitate identificate și doar un număr mic dintre acestea au fost puse în aplicare până în prezent. Comitetul a considerat că dovezile prezentate nu sunt suficiente pentru a demonstra că aceste MCP pot soluționa problemele de calitate identificate și a observat că loturile fabricate după punerea în aplicare a unora dintre aceste MCP au făcut obiectul unor rapoarte de farmacovigilență. În plus, punerea în aplicare a măsurilor corective și preventive propuse ar necesita o evaluare suplimentară în cadrul unei proceduri de variație. Întrucât celelalte MCP nu au fost încă puse în aplicare, CVMP a considerat că nu este posibil să se ajungă la o concluzie cu privire la capacitatea lor de a asigura producerea unor loturi de calitate corespunzătoare.

Toate loturile care au făcut obiectul rapoartelor privind evenimentele adverse au trecut de toate controalele de producție și de toate testele de eliberare pentru produsul finit. Acest lucru demonstrează că măsurile de control instituite nu sunt adecvate pentru a asigura uniformitatea caracteristicilor importante de calitate ale produsului, ceea ce ar asigura la rândul său o performanță satisfăcătoare și uniformă a PMV în utilizarea clinică.

Controalele de producție și specificațiile curente ale produsului nu realizează o discriminare suficientă și în prezent nu este disponibil niciun test care să demonstreze eficacitatea măsurilor corective și preventive sau să facă distincția între loturile de calitate acceptabilă și cele de calitate inacceptabilă din punctul de vedere al eliberării comprimatelor *in vivo*. Propunerea deținătorului autorizației de comercializare de a utiliza temporar un test nevalidat, pentru care nu sunt definite condiții de testare și criterii de acceptare, până la dezvoltarea și validarea unei metode de discriminare pentru produsul finit, nu este considerată adecvată pentru a confirma că loturile vor avea o calitate acceptabilă.

În plus, există și alte măsuri de reducere a incidenței regurgitării și de îmbunătățire a trasabilității care nu au fost puse în aplicare.

2. Aspecte referitoare la siguranță

Substanța activă din Kexxtone (monensina) este toxică pentru câini. Cele mai frecvente efecte ale monensinei la câini sunt anorexie, vărsături, slăbiciune musculară, ataxie, pareză/paralizie progresivă, decubit, aritmii, convulsii și deces. Mecanismul exact al toxicității la câini este necunoscut.

Regurgitarea bolusurilor care conțin comprimate de monensină din cauza acestui defect de calitate prezintă un risc crescut de intoxicație pentru specii nevizate (în special pentru câini). Acest risc crescut pare să fie confirmat de numărul crescut de raportări privind evenimente adverse (inclusiv decese) la câini în perioada 2023-2024 (pe baza datelor din depozitul de date), asociate expunerii câinilor la dispozitive de Kexxtone regurgitate.

Discuție

În august 2022, deținătorul autorizației de comercializare a transmis un semnal în baza de date de farmacovigilență, raportând 21 de cazuri (inclusiv 8 decese) la câini în perioada 1 august 2020-15 iunie 2022. În această perioadă, semnele clinice la câini au fost un nivel crescut de enzime hepatice, pareză și colaps. Concluzia deținătorului autorizației de comercializare a fost că trebuie continuată monitorizarea expunerii canine.

Cel mai recent semnal transmis în baza de date de farmacovigilență datează din 31 ianuarie 2024, dar nu a fost menționată expunerea câinilor. Cu toate acestea, în perioada ianuarie 2023-martie 2024 s-au primit 54 de cazuri noi legate de intoxicație la câini (din care 47 în 2023), conform analizei depozitului de date. Potrivit acestor cazuri primite în 2023 și în primele luni ale anului 2024, câinii au mâncat o cantitate necunoscută de monensină, fiind implicate 40 de decese la câini.

CVMP a luat notă de măsurile existente de reducere a riscurilor: atenționări în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect; programe educaționale și materiale destinate medicilor veterinari și fermierilor din țările UE; imprimarea în relief pe dispozitiv a descrierii substanței active monensină; îmbunătățirea și gestionarea continuă a proiectării dispozitivului și a proprietăților lui pentru a reduce la minimum regurgitarea asociată defectelor dispozitivului; dezvoltarea activă a unei metode de discriminare pentru produsul finit, care să asigure eliberarea adecvată a comprimatelor *in vivo* și, astfel, să reducă la minimum potențiala expunere a speciilor nevizate. În pofida acestor măsuri, s-a înregistrat însă o creștere a numărului de cazuri raportate de evenimente adverse la câini în 2023, care continuă în 2024.

În opinia deținătorului autorizației de comercializare, datele de farmacovigilență arată că raportarea crescută privind regurgitarea este corelată cu creșterea numărului de raportări privind defecte de calitate constând în eliberarea incompletă a comprimatelor, dar nu reflectă o creștere efectivă a ratei de regurgitare și, prin urmare, riscul pentru câini nu a crescut ca urmare a eliberării incomplete a comprimatelor.

Pentru a completa măsurile de reducere a riscurilor deja existente, deținătorul autorizației de comercializare a propus includerea pe ambalajul produsului a mai multor atenționări privind expunerea speciilor nevizate, imprimarea în relief pe fiecare tub a unei atenționări suplimentare privind câinii și analizarea posibilității de a incorpora un compus amar în capsulă, pentru a descuraja consumul de către specii nevizate. De asemenea, deținătorul autorizației de comercializare a propus o campanie educațională suplimentară la nivelul UE privind eliminarea tubului și evitarea expunerii speciilor nevizate, precum și privind pericolele pentru ferme în general.

Rezumat și concluzii

În opinia CVMP, corelația dintre dispozitivele regurgitate din care au fost eliberate incomplet comprimatele și raportarea unui număr crescut de evenimente adverse la o specie nevizată (câini)

după înregistrarea defectului de calitate indică un risc crescut de intoxicație pentru animale diferite de specia țintă.

Afirmația deținătorului autorizației de comercializare conform căreia nu există un risc crescut pentru speciile nevizate nu corespunde datelor de farmacovigilență disponibile. Astfel, conform informațiilor furnizate de deținătorul autorizației de comercializare, numărul raportărilor de regurgitare sau deplasare a implantului, asociată cu eliberarea incompletă a comprimatelor (adică bolusuri care conțin comprimate de monensină după 95 de zile) pare să fi crescut în cursul anului 2023. În plus, chiar dacă s-ar accepta că nu a crescut frecvența generală a regurgitării bolusurilor (ci numai raportarea lor, ca urmare a prezenței comprimatelor de monensină), s-a considerat că riscul pentru specia nevizată a crescut ca urmare a acestui defect de calitate, din cauza numărului mai mare de bolusuri regurgitate care conțin comprimate de monensină raportate.

Comitetul a remarcat că, deși deținătorul autorizației de comercializare susține că a efectuat unele ajustări ale parametrilor de fabricație pentru a remedia defectele de calitate identificate și că a pus în aplicare aceste ajustări începând din martie 2022, acest lucru nu schimbă faptul că raportările de intoxicații (inclusiv decese) la câini au crescut în 2023 și continuă în 2024, inclusiv pentru loturi fabricate începând din martie 2022, ceea ce sugerează că riscul crescut pentru specia nevizată persistă, în pofida măsurilor de reducere a riscurilor puse în aplicare până în prezent.

CVMP a remarcat, de asemenea, că măsurile puse deja în aplicare pentru reducerea la minimum a expunerii speciilor nevizate la Kexxtone nu au putut elimina în mod satisfăcător riscul de evenimente adverse la specia nevizată câini. În ceea ce privește propunerea deținătorului autorizației de comercializare de a completa atenționările privind expunerea speciilor nevizate existente pe eticheta ambalajului produsului în vederea atenuării riscurilor și de a introduce o atenționare suplimentară pe fiecare tub, CVMP a considerat că acestea nu ar putea să elimine în mod adecvat riscul crescut prezentat de bolusurile regurgitate care conțin comprimate de monensin. Propunerea deținătorului autorizației de comercializare de a explora posibilitatea includerii unui compus amar în dispozitiv este considerată demnă de a fi urmărită; însă, întrucât este doar explorată, ea nu poate fi considerată în acest moment o măsură adecvată pentru eliminarea riscurilor identificate pentru speciile nevizate.

3. Aspecte referitoare la eficacitate

Problemele de calitate identificate discutate mai sus au dus la regurgitarea dispozitivului în timp ce conținea încă comprimate de monensină, ceea ce a avut drept rezultat faptul că animalele tratate nu au primit întreaga cantitate de monensină pe durata preconizată și, prin urmare, la administrarea unei doze sub nivelul optim. În consecință, apar semne de întrebare cu privire la eficacitatea produsului medicinal veterinar. În cadrul farmacovigilenței s-au primit rapoarte privind lipsa eficacității.

Discuție

Deținătorul autorizației de comercializare a transmis un semnal în baza de date privind farmacovigilența la 31 ianuarie 2024, evaluând semnele de „lipsă a eficacității” și de „regurgitare” în raport cu cazurile asociate cu eliberarea incompletă a comprimatelor de monensină din dispozitiv. Au fost luate în considerare și raportările privind „deplasarea implantului”.

Raportul privind semnalele a inclus cazurile raportate în EudraVigilance Veterinary în cursul anului 2023, precum și numărul cumulativ de cazuri de la prima comercializare a PMV. În perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2023 s-au raportat 81 de cazuri de „lipsă a eficacității”, 493 de cazuri de „deplasare a implantului” (din care 326 au fost asociate cu eliberarea incompletă a comprimatelor) și 338 de cazuri de „regurgitare” (din care 236 au fost asociate cu eliberarea incompletă a comprimatelor). Aceste rapoarte din cursul anului 2023 reprezintă 65 %, 78 % și, respectiv, 82 % din totalul rapoartelor

privind semnele respective înregistrate până în prezent, ceea ce sugerează o creștere semnificativă a incidenței acestor rapoarte în 2023 comparativ cu anii anteriori.

În cursul evaluării din 2021 a celui de-al 8-lea raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS), deținătorul autorizației de comercializare a discutat înlocuirea materialului dispozitivului cu un material care să se rupă la o tensiune mai mare. Schimbarea acestui material se datora încetării producției de polipropilenă de către furnizor. Pe de altă parte, deținătorul autorizației de comercializare a afirmat că se așteaptă la o scădere a cazurilor de rupere brațelor și, prin urmare, la o reducere a incidenței regurgitărilor și s-a angajat să evalueze impactul acestei modificări prin continuarea monitorizării rapoartelor de regurgitare. Având în vedere că s-au raportat regurgitări de bolusuri (cu eliberare incompletă a comprimatului) asociate cu acest defect de calitate, nu a fost clar ce impact a avut schimbarea materialului dispozitivului (dacă a existat vreunul), nici măsura în care ruperea brațelor contribuie la regurgitarea bolusurilor. Prin urmare, deținătorului autorizației de comercializare i s-a solicitat să furnizeze informații actualizate cu privire la această chestiune în cadrul explicației verbale din reuniunea CVMP din aprilie 2024. Deținătorul autorizației de comercializare a confirmat că trecerea la un material care se rupe la o tensiune mai mare nu a fost corelată cu niciuna din tendințele legate de defectele produsului și/sau de evenimentele de regurgitare monitorizate în urma punerii sale în aplicare în 2020.

Din cauza naturii acestui PMV, care este un dispozitiv cu eliberare continuă, neeliberarea substanței active așa cum era prevăzut, într-o perioadă de aproximativ 95 de zile, suscită motive de îngrijorare cu privire la primirea dozei necesare de monensină de către animalele tratate. Relația dintre dispozitivele regurgitate cu eliberare incompletă a comprimatelor și creșterea numărului de raportări privind „lipsa eficacității” începând din 2021 indică un risc crescut de administrare incompletă și sub nivelul optim a dozei, ceea ce la rândul său generează îndoeli cu privire la eficacitatea PMV în utilizarea preconizată. Utilizatorii care au administrat PMV se vor aștepta ca produsul să rămână *in situ* și să elibereze monensină în corpul animalului tratat timp de aproximativ 95 de zile, reducând astfel incidența cetozei la vacile de lapte și la junincile periparturiente la care se preconizează dezvoltarea cetozei. Eliberarea incompletă a monensinului din cauza regurgitării bolusurilor conținând comprimate de monensină prezintă în mod inerent un risc pentru animalele tratate, constând în administrarea unei doze incomplete/sub nivelul optim.

Deținătorul autorizației de comercializare a considerat că, deși au existat o serie de raportări privind o lipsă suspectată a eficacității, puține au inclus informații adecvate care să confirme apariția cetozei clinice la animalele tratate, multe raportări presupunând că a existat o lipsă a eficacității din cauza prezenței comprimatelor de monensină în bolusurile regurgitate. Deși se admite că rapoartele de farmacovigență pot să nu conțină întotdeauna informații suficiente pentru a elucida dacă „lipsa eficacității” raportată a fost confirmată în practică, aceasta nu schimbă faptul că, în cazul în care bolusul este regurgitat în timp ce conține în continuare comprimate de monensină, animalului tratat nu i s-a livrat doza preconizată și, prin urmare, cantitatea de monensină care i-a fost administrată este mai mică decât doza pe baza căreia s-a demonstrat eficacitatea la momentul acordării autorizației de comercializare. În aceste circumstanțe nu se poate presupune că PMV prezintă eficacitate.

Ca răspuns la întrebările adresate în cursul investigării acestui defect de calitate, deținătorul autorizației de comercializare a furnizat următoarele informații:

2023	ian-mar		apr-iun		iul-sep		oct-dec		ian-dec	
SEMN	Număr de cazuri	Eliberare incompletă	Număr de cazuri	Eliberare incompletă	Număr de cazuri	Eliberare incompletă	Număr de cazuri	Eliberare incompletă	Număr de cazuri	Eliberare incompletă

2023	ian-mar		apr-iun		iul-sep		oct-dec		ian-dec	
Regurgitare	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Deplasarea implantului	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitare sau deplasarea implantului	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Defect al produsului*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Transmise în IRIS		63		77		87		112		339

*Numărul de cazuri codificate ca „Defect al produsului” fără alte semne de deplasare a implantului sau de regurgitare

Acest tabel prezintă cazurile de „regurgitare”, „deplasare a implantului” și „defect al produsului” în raport cu eliberarea incompletă a comprimatelor în anul 2023, defalcate pe trimestre. Se observă că un număr mare de cazuri raportate în cursul anului 2023 cu semnele menționate mai sus prezintă și probleme legate de eliberarea produsului.

Rezumat și concluzie

Având în vedere creșterea numărului de rapoarte de farmacovigilență care susțin lipsa eficacității Kexxtone de la raportarea defectului de calitate, precum și creșterea semnificativă a regurgitării bolusurilor cu eliberare incompletă a comprimatelor în cursul anului 2023 (continuând în 2024), CVMP a concluzionat că apar motive serioase de îngrijorare cu privire la eficacitatea acestui PMV.

CVMP a considerat că neeliberarea întregii doze preconizate de monensină pe perioada anticipată a dozării (aproximativ 95 de zile) pune sub semnul întrebării eficacitatea PMV. De asemenea, comitetul a concluzionat că, întrucât deținătorul autorizației de comercializare nu poate garanta că problemele de calitate identificate nu sunt prezente în loturile aflate pe piață la ora actuală, eficacitatea loturilor de Kexxtone comercializate în prezent este compromisă.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

În cadrul acestei proceduri, deținătorului autorizației de comercializare i s-a solicitat să clarifice dacă raportul beneficiu-risc pentru Kexxtone continuă să fie pozitiv și dacă se poate considera că loturile comercializate în prezent și eliberate pe piață prezintă un risc pentru sănătatea animală sau pentru mediu.

În cursul explicației verbale din aprilie 2024, deținătorul autorizației de comercializare a subliniat că Kexxtone este singurul PMV aflat pe piață indicat în mod specific pentru reducerea incidenței cetozei. Comitetul a considerat însă că există și alte măsuri de prevenire a cetozei, cum ar fi asigurarea unui aport alimentar adecvat și a unor regimuri alimentare care să ofere nutrienții necesari în timpul perioadei uscate târzii sau imediat după fătare. De asemenea, există alternative pe piață atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul cetozei la vaci.

În plus, este important de precizat că Grupul de lucru al reprezentanților punctelor unice de contact pentru deficitele de medicamente (SPOC) din cadrul EMA a evaluat caracterul critic al unei potențiale penurii de Kexxtone în Uniunea Europeană. Deși în Grupul de lucru privind SPOC nu sunt reprezentate toate autoritățile naționale competente pentru medicamentele de uz veterinar din UE/SEE [21 de autorități naționale competente (ANC)], la anchetă au răspuns 15 ANC-uri și niciuna nu ar considera că deficitul de acest PMV ar fi critic. În plus, ele au indicat disponibilitatea unor alternative pentru gestionarea cetozei la bovine. Pe baza feedbackului primit, s-a considerat că nu ar exista un impact critic asupra statelor membre ale UE/SEE în cazul în care ar apărea un deficit de Kexxtone.

După ce a luat în considerare toate clarificările furnizate de deținătorul autorizației de comercializare, astfel cum sunt descrise în secțiunile de mai sus, CVMP a concluzionat că problemele de calitate identificate compromit eficacitatea Kexxtone, împiedicând capacitatea bovinelor tratate de a primi doza de monensină pe baza căreia s-a stabilit eficacitatea la momentul acordării autorizației de comercializare. În plus, aceste probleme de calitate au dus la expunerea unei specii nevizate la substanța activă monensină, ceea ce la rândul său a determinat toxicități și rezultate letale la câini. În ansamblu, CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine, nu mai este pozitiv până la eliminarea satisfăcătoare a motivelor de îngrijorare evidențiate ca urmare a problemelor de calitate identificate.

Este important de precizat că CVMP a luat în considerare în mod corespunzător propunerea deținătorului autorizației de comercializare, în contextul acestei proceduri, de a rechema numai loturile fabricate în perioada iulie 2021-martie 2022, dar a concluzionat că aceasta ar fi insuficientă din următoarele motive:

- deținătorul autorizației de comercializare a indicat că principala cauză a eliberării incomplete a comprimatelor este realizarea modificării procesului de fabricație a substanței active în mai 2021. În cazul în care cauza principală propusă de deținătorul autorizației de comercializare este corectă, nu se poate avea încredere în calitatea loturilor eliberate până când nu se va reveni la situația anterioară modificării;
- modificările de fabricație introduse la nivelul produsului finit în martie 2022 și în noiembrie 2023 nu au fost suficiente pentru a remedia problema eliberării incomplete. Acest lucru este confirmat și de faptul că cel puțin 24 de loturi produse în perioada martie-august 2022 sunt implicate în evenimente adverse similare raportate.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de comercializare

Întrucât:

- CVMP a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 130 alineatul (4) din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine (monensină).
- CVMP a remarcat că problemele de calitate identificate pentru Kexxtone au dus la regurgitarea dispozitivului în timp ce acesta conținea încă comprimate de monensină.
- CVMP a evaluat toate datele disponibile, inclusiv datele furnizate de deținătorul autorizației de comercializare în scris și în cadrul unei explicații verbale referitoare la deficiențele de calitate ale Kexxtone, la posibila lipsă a eficacității la bovine, la evenimentele adverse la specia nevizată câini și la raportul general beneficiu-risc al PMV.
- CVMP a remarcat că, în prezent, nu există nicio metodă validată care să poată face distincția între loturile de calitate acceptabilă și cele de calitate inacceptabilă din punctul de vedere al eliberării comprimatelor *in vivo*.

- CVMP a remarcat că, deși au fost puse în aplicare unele măsuri corective și preventive (MCP) în procesul de fabricație, eficacitatea acestor măsuri în corectarea eliberării incomplete a comprimatelor nu a fost demonstrată suficient și nu se confirmă, având în vedere rapoartele de farmacovigilență care au continuat pentru loturi fabricate după punerea lor în aplicare.
- CVMP a remarcat, de asemenea, că deținătorul autorizației de comercializare nu a inițiat încă proceduri de variație pentru punerea în aplicare a unora dintre MCP-urile identificate.
- CVMP a considerat că dovezile privind riscul de expunere crescută a speciei nevizate câini la dispozitivele regurgitate care încă mai conțin comprimate nedizolvate suscită motive serioase de îngrijorare privind siguranța. Continuă să fie raportate evenimente adverse grave la câini, inclusiv decese. În 2023 au fost raportate treizeci și unul de decese la câini, iar în primele trei luni ale anului 2024 au fost raportate nouă decese la câini.
- CVMP a luat act de toate măsurile de reducere a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de comercializare și a concluzionat că măsurile deja puse în aplicare nu au putut să elimine în mod satisfăcător riscul de evenimente adverse la specia nevizată câini, iar măsurile suplimentare propuse împotriva acestui risc nu pot fi puse în aplicare imediat.
- CVMP a observat o creștere a rapoartelor de farmacovigilență care susțin lipsa eficacității Kexxtone și creșterea numărului de bolusuri regurgitate care conțin comprimate de monensină. Neconformitatea cu programul de eliberare a comprimatelor din dispozitiv la bovinele tratate are un impact negativ asupra primirii de către animalele tratate a dozei corecte de monensină din punctul de vedere al indicației PMV și al perioadei de tratament, astfel cum sunt prevăzute în autorizația de comercializare, ceea ce compromite eficacitatea PMV.

Având în vedere cele de mai sus, CVMP a concluzionat că, până la eliminarea în mod satisfăcător a motivelor de îngrijorare evidențiate ca urmare a problemelor de calitate identificate, raportul beneficiu-risc pentru Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine, nu mai este pozitiv.

Prin urmare, CVMP a recomandat suspendarea autorizației de comercializare pentru Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

În plus, ca măsură de precauție pentru prevenirea expunerii suplimentare și, astfel, pentru reducerea la minimum a riscului de alte evenimente adverse grave, CVMP a considerat că, având în vedere cantitatea estimată de produs medicinal veterinar disponibil în lanțul de distribuție, trebuie retrase de pe piață toate loturile acestui PMV, de la toate nivelurile lanțului de distribuție – vânzare cu ridicata, vânzare cu amănuntul și utilizatori (veterinari/fermieri).

În plus, CVMP a recomandat ca deținătorul autorizației de comercializare să prezinte un plan de comunicare pe acest subiect specific și o comunicare directă către cadrele medicale veterinare, care să fie difuzată în vederea informării medicilor veterinari și a altor cadre medicale veterinare cu privire la suspendarea autorizației de comercializare. Acest lucru este în conformitate cu ghidul privind bunele practici de farmacovigilență veterinară¹, iar documentele trebuie prezentate CVMP spre adoptare în cadrul reuniunii CVMP din mai 2024.

Pentru ca suspendarea autorizației de comercializare pentru Kexxtone să fie ridicată, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să îndeplinească în mod satisfăcător condițiile detaliate mai jos și să furnizeze dovezi științifice solide privind un raport beneficiu-risc pozitiv al PMV.

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))

Anexa II

Condiții pentru ridicarea suspendării autorizației de comercializare

Condiții pentru ridicarea suspendării autorizației de comercializare

Pentru a ridica suspendarea autorizației de comercializare pentru Kexxtone 32,4 g, dispozitiv intraruminal cu eliberare continuă pentru bovine, deținătorul autorizației de comercializare trebuie să furnizeze dovezi științifice solide privind un raport beneficiu-risc pozitiv în cazul acestui produs medicinal veterinar.

Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

1. trebuie confirmată cauza subiacentă a eliberării incomplete a comprimatelor și trebuie să se aplice măsuri corective și preventive (MCP) corespunzătoare pentru eliminarea acesteia, printre care trebuie să se regăsească cel puțin următoarele:
 - a. dezvoltarea unei metode de discriminare pentru eliberarea produsului finit, care să poată face distincția între loturile de calitate acceptabilă și cele de calitate inacceptabilă în ceea ce privește eliberarea comprimatelor *in vivo*, și adăugarea acestui nou test la specificația de eliberare;
 - b. instituirea unor controale de producție suplimentare specifice pentru substanța activă și pentru granule înainte de comprimare, precum și a oricăror alte controale ale procesului identificate ca fiind esențiale pentru controlul eliberării *in vivo*;
 - c. definirea modificărilor specifice apărute în procesul de granulare și ajustarea controlului de producție;
2. luarea unor măsuri corespunzătoare care să asigure că tuburile fabricate în viitor vor fi ușor de identificat, chiar dacă vor fi îndepărtate ambele brațe;
3. prezentarea unei strategii de comunicare pentru a sensibiliza publicul cu privire la riscurile pe care le prezintă pentru speciile nevizate bolusurile regurgitate care conțin comprimate de monensin.

Se recomandă suspendarea autorizației de comercializare până când toate condițiile vor fi îndeplinite în mod satisfăcător. Pentru condițiile menționate mai sus trebuie depuse cereri de variație relevante – dacă va fi necesar.