

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sintesi generale della valutazione scientifica di Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini

1. Introduzione

Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini (di seguito denominato "Kexxtone") è un medicinale veterinario contenente il principio attivo monensina. È stato autorizzato nel 2013 mediante procedura centralizzata ed è destinato a ridurre l'incidenza della chetosi nella vacca da latte/manza peripartoriente che possa sviluppare chetosi.

Kexxtone è una formulazione a rilascio controllato di monensina in forma di compressa racchiusa in un dispositivo di erogazione in polipropilene. Dodici compresse impilate nel cilindro di plastica del dispositivo, munito di alette di ritenuta in plastica. Questo tipo di presentazione per i bovini è spesso indicato come bolo e tale terminologia è utilizzata anche nel presente documento. Il cilindro di plastica è dotato di un orifizio mediante il quale le compresse sono esposte all'umidità nel rumine. Una volta nel rumine, le compresse assorbono l'acqua attraverso l'orifizio, formando un gel morbido che viene poi estruso attraverso il medesimo orifizio con l'azione di una molla che assicura che le compresse siano spinte verso l'orifizio per ottenere un rilascio continuo per tutto il "periodo di erogazione". Il dispositivo è destinato a essere trattenuto nel rumine per almeno la durata del periodo di erogazione di circa 95 giorni; tuttavia, se le alette si staccano dal cilindro nel rumine, il dispositivo viene rigurgitato.

A seguito della carente qualità di Kexxtone, che ha determinato eventi di rigurgito del dispositivo contenente ancora compresse di monensina e l'aumento degli eventi avversi correlati segnalati nelle specie non di destinazione (cani) per questo medicinale veterinario, è stata avviata una procedura per difetto di qualità. Nell'ambito di tale procedura sono state sollevate le seguenti preoccupazioni:

- a) i guasti nel rilascio programmato delle compresse dal dispositivo agli animali trattati sollevano dubbi sul fatto che gli animali trattati ricevano la giusta dose; un dosaggio non ottimale potrebbe, a sua volta, sollevare interrogativi circa l'efficacia del medicinale veterinario. Sono state ricevute segnalazioni riguardanti la mancanza di efficacia nell'ambito della farmacovigilanza;
- b) il rigurgito dei dispositivi contenenti ancora compresse di monensina può portare all'esposizione di altre specie animali al medicinale veterinario. Nel 2023 è stato segnalato il decesso di 31 cani, ritenuto collegato all'esposizione di tali animali a dispositivi di Kexxtone rigurgitati.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Kexxtone ha sostenuto che i problemi di qualità fossero limitati a determinati lotti fabbricati nel "periodo di riferimento" (luglio-novembre 2021) e ha indicato di aver trattenuto 57 lotti di tale periodo. Non è chiaro tuttavia quanti lotti fabbricati durante tale periodo siano stati distribuiti, né il motivo per cui il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia deciso solo di limitare i lotti fabbricati durante tale periodo, nonostante il fatto che tutti i lotti soddisfacessero tecnicamente le specifiche indicate nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Inoltre il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha apportato alcuni adeguamenti ai parametri di fabbricazione del prodotto finito entro gli intervalli approvati nella convalida del processo, applicati nel marzo 2022 e nel novembre 2023 per far fronte ai difetti di qualità individuati (difetti nel rilascio programmato delle compresse di monensina dal dispositivo). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha quindi presentato alcuna domanda di variazione per modificare i metodi di fabbricazione e di controllo o le specifiche attuali per tali modifiche.

Lotti diversi da quelli fabbricati nell'ambito del periodo di riferimento sono stati associati agli eventi avversi segnalati correlati ai difetti di qualità. Inoltre il numero di eventi avversi segnalati (connessi a

“rigurgito”, “spostamento dell’impianto”, “mancanza di efficacia” o “difetto del prodotto”) è aumentato nel corso del 2023 e tale tendenza è proseguita nei primi mesi del 2024.

Sulla base di quanto sopra, la Commissione europea (CE) ha ritenuto che non sembrasse plausibile concludere che gli adeguamenti del processo di fabbricazione introdotti nel marzo 2022 e nel novembre 2023 siano stati in grado di risolvere in modo soddisfacente i problemi di qualità individuati.

Il 14 marzo 2024 la CE ha pertanto presentato al comitato per i medicinali veterinari una richiesta di avvio di una procedura a norma dell’articolo 130, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2019/6 per il medicinale veterinario autorizzato mediante procedura centralizzata, ossia Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per i bovini.

A tale comitato è stato chiesto di formulare un parere scientifico per stabilire se:

- il rapporto rischi/benefici di Kexxtone continua a essere positivo in base ai termini attuali dell’autorizzazione all’immissione in commercio, compresi gli aspetti relativi alla fabbricazione e al controllo contenuti nel fascicolo;
- i lotti di Kexxtone immessi sul mercato rappresentano un rischio per la salute degli animali o per l’ambiente e, di conseguenza, ordinare al titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio di ritirare tali lotti;
- il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio dovrebbe attuare misure/azioni specifiche per garantire il rapporto rischi/benefici positivo per Kexxtone. In caso affermativo, tali misure/azioni devono essere individuate.

Il 29 marzo 2024, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha comunicato all’Agenzia, a seguito della procedura in cui la questione era stata inizialmente valutata nel quadro dei difetti di qualità, e in attesa dell’esito della procedura di cui all’articolo 130, paragrafo 4, di aver proattivamente interrotto l’immissione in commercio di Kexxtone nell’UE.

Nell’ambito della procedura di cui all’articolo 130, paragrafo 4, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio è stato invitato a fornire una spiegazione orale al comitato per i medicinali veterinari il 16 aprile 2024. Il comitato per i medicinali veterinari ha valutato tutti i dati disponibili forniti dal titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio per iscritto e nel contesto della spiegazione orale. Di seguito è riportata una sintesi delle informazioni più pertinenti.

2. Valutazione scientifica

I difetti di qualità per Kexxtone hanno determinato un rigurgito del dispositivo contenente ancora compresse di monensina. A loro volta, tali eventi sollevano preoccupazioni in merito all’efficacia del medicinale nei bovini quale specie di destinazione e all’esposizione di altre specie animali al medicinale veterinario (sono stati segnalati eventi avversi nei cani, che fanno parte delle specie non di destinazione).

1. Aspetti qualitativi

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha avviato un’indagine incentrata sulla qualità dei lotti fabbricati tra luglio e novembre 2021, confermando di aver individuato la potenziale causa principale nei cambiamenti apportati alla fabbricazione.

Ha inoltre apportato alcuni adeguamenti ai parametri di fabbricazione per ovviare ai difetti di qualità individuati. In particolare, nel marzo 2022 è stata attuata una modifica nella produzione ordinaria del prodotto finito e, nel novembre 2023, è stata introdotta un’ulteriore modifica, descritta di seguito.

Nonostante l'introduzione di queste modifiche dei processi, anche i lotti fabbricati dopo il marzo 2022 sono stati oggetto di segnalazioni di eventi avversi. Le modifiche introdotte finora non sono state quindi efficaci e, nel contesto di questa procedura, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una serie di ulteriori azioni correttive e preventive (CAPA), che richiederanno variazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio, che tuttavia non sono state ancora attuate. Queste sono:

- registrare le modifiche specifiche del processo di granulazione;
- attuare specifici controlli aggiuntivi in corso di fabbricazione sul principio attivo e sui granuli prima della pastigliatura;
- ripristinare il precedente processo di fabbricazione del principio attivo annullando due modifiche apportate al processo di fabbricazione del principio attivo. Una di queste modifiche è stata individuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio quale causa principale dell'erogazione incompleta delle compresse *in vivo*;
- aggiungere il numero dello stampo alla parte superiore del cilindro per migliorare la tracciabilità e consentire l'identificazione dei lotti del cilindro rigurgitato in assenza delle alette;
- migliorare il disegno dello stampo e delle alette per ridurre i casi di rigurgito;
- elaborare un apposito metodo per valutare il prodotto finito e distinguere tra lotti di qualità accettabile e quelli di qualità inaccettabile.

Discussione

Nel contesto di tale procedura, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha indicato di ritenere che una delle modifiche introdotte nel processo di fabbricazione del principio attivo nel maggio 2021 sia la causa principale del difetto di erogazione incompleta delle compresse ("problema di qualità individuato"). Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tale modifica ha comportato variazioni nei processi di micronizzazione e granulazione di Kexxtone.

Nel marzo 2022 sono state apportate modifiche alle impostazioni delle apparecchiature di granulazione. Un'ulteriore modifica di processo è stata introdotta nel novembre 2023 nel processo di granulazione. Tali modifiche non sono state presentate come variazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto che rientrassero negli intervalli approvati per il medicinale veterinario, in linea con la validazione del processo approvato.

Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dal monitoraggio dei processi effettuato prima e dopo la modifica introdotta nel processo di granulazione nel novembre 2023 sono emerse variazioni nei granuli che, a suo parere, ne migliorano la qualità e garantiscono una corretta erogazione del prodotto *in vivo*. Una delle azioni correttive e preventive proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è un ulteriore controllo in corso di fabbricazione per includere una specifica per i granuli.

È stato dimostrato che il test di estrusione del gel incluso nella specifica di rilascio di Kexxtone non è in grado di distinguere i lotti con erogazione di compresse *in vivo* accettabile da quelli con erogazione inaccettabile. Durante la spiegazione orale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato a elaborare un apposito metodo per valutare il prodotto finito e distinguere tra lotti di qualità accettabile e inaccettabile. Questo test è attualmente in fase di sviluppo e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha potuto fornire un calendario preciso per il suo completamento. Fino a quando tale metodo non sarà messo a punto e convalidato, per prevedere l'erogazione accettabile delle compresse il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha

proposto di utilizzare un altro test, che è stato utilizzato durante lo sviluppo del prodotto e durante le modifiche di fabbricazione. Il metodo non è stato tuttavia autorizzato nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non è convalidato e non sono stati stabiliti criteri di accettazione; è utilizzato esclusivamente a fini comparativi.

Per gli ulteriori limiti di controllo in corso di fabbricazione relativi al principio attivo e ai granuli, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato a presentare una variazione.

L'azione correttiva e preventiva proposta, volta a migliorare la tracciabilità del medicinale veterinario sul campo in caso di rigurgito, è in attesa dell'attuazione di un sistema di marcatura per il cilindro del dispositivo, in modo da conservare le informazioni anche in caso di distacco di entrambe le alette. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di presentare una domanda di variazione.

L'azione correttiva e preventiva proposta per migliorare il design delle alette al fine di aumentarne la durabilità è proposta come misura di mitigazione per ridurre l'incidenza del rigurgito. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la presentazione di una variazione.

Durante la spiegazione orale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre indicato che intende ripristinare immediatamente il precedente processo di fabbricazione del principio attivo e riconvalidare il processo di fabbricazione del prodotto finito. Il calendario per questa azione correttiva e preventiva non è chiaro.

Sintesi e conclusioni

Nel contesto di tale procedura, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha indicato di ritenere che una delle modifiche introdotte nel processo di fabbricazione del principio attivo nel maggio 2021 sia la causa principale del difetto del prodotto relativo all'erogazione incompleta. Tuttavia, alla luce delle molteplici modifiche intervenute successivamente nel processo di fabbricazione e dei molteplici fattori che possono aver contribuito ai problemi di qualità individuati, il comitato per i medicinali veterinari ha ritenuto che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio debba fornire ulteriori prove per confermare la causa sottostante dell'erogazione incompleta delle compresse.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto diverse azioni correttive e preventive per affrontare i problemi di qualità individuati, ma finora ne è stato attuato solo un numero esiguo. Il comitato ha ritenuto che le prove fornite non siano sufficienti a dimostrare che tali azioni correttive e preventive possano risolvere i problemi di qualità individuati e ha rilevato che i lotti fabbricati dopo l'attuazione di alcune di queste azioni correttive e preventive sono stati oggetto di segnalazioni di farmacovigilanza. Inoltre, l'attuazione delle azioni correttive e preventive proposte richiederebbe un'ulteriore valutazione nell'ambito di una procedura di variazione. Poiché le restanti azioni correttive e preventive devono ancora essere attuate, il comitato per i medicinali veterinari ha ritenuto che non sia possibile trarre conclusioni in merito alla loro capacità di garantire la produzione di lotti di qualità adeguata.

Tutti i lotti che sono stati oggetto di segnalazioni di eventi avversi hanno superato i controlli in corso di fabbricazione e le prove di rilascio del prodotto finito. Ciò dimostra che i controlli in atto non sono adeguati a garantire l'uniformità di importanti caratteristiche di qualità del prodotto che, a loro volta, assicurano che la prestazione del medicinale veterinario sia soddisfacente e uniforme nell'uso clinico.

Gli attuali controlli in corso di fabbricazione e le specifiche del prodotto non sono adeguatamente discriminanti e attualmente non sono disponibili prove che dimostrino l'efficacia delle azioni correttive e preventive o che distinguano tra lotti di qualità accettabile e inaccettabile per quanto riguarda l'erogazione delle compresse *in vivo*. La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di utilizzare temporaneamente una prova non convalidata, senza condizioni di prova e

criteri di accettazione definiti, fino a quando non sarà messo a punto e convalidato un metodo discriminante per il prodotto finito, non è considerata appropriata per confermare che i lotti saranno di qualità accettabile.

Sono inoltre in attesa di essere attuate anche altre misure di mitigazione per ridurre l'incidenza del rigurgito e migliorare la tracciabilità.

2. Aspetti relativi alla sicurezza

Il principio attivo di Kexxtone (monensina) è tossico per i cani. Gli effetti più comuni di monensina nei cani sono anoressia, vomito, debolezza muscolare, atassia, paresi/paralisi progressiva, decubito laterale, aritmie, crisi convulsive e morte. L'esatto meccanismo di tossicità nei cani non è noto.

Il rigurgito di boli contenenti compresse di monensina, causato dal difetto di qualità in questione, comporta un maggiore rischio di intossicazione per le specie non di destinazione (in particolare i cani). Tale maggiore rischio sembra essere confermato dall'aumento delle segnalazioni di eventi avversi (compresi decessi) nei cani nel 2023/2024 (sulla base delle informazioni contenute nell'archivio dei dati) legati all'esposizione dei cani a dispositivi di Kexxtone rigurgitati.

Discussione

Nell'agosto 2022 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha segnalato nella banca dati di farmacovigilanza 21 casi di eventi avversi (tra cui 8 decessi) in cani nel periodo compreso tra il 1° agosto 2020 e il 15 giugno 2022. In tale periodo i segni clinici per i cani erano enzimi epatici elevati, paresi e collasso. La decisione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata di continuare a monitorare l'esposizione dei cani.

L'ultima segnalazione alla banca dati di farmacovigilanza è avvenuta il 31 gennaio 2024, ma non è stata menzionata alcuna esposizione ai cani. Tuttavia, secondo l'analisi dell'archivio dei dati, tra gennaio 2023 e marzo 2024 sono pervenute le segnalazioni di 54 nuovi casi riguardanti l'intossicazione nei cani (47 dei quali nel 2023). Tali segnalazioni ricevute nel 2023 e nei primi mesi del 2024 indicavano che i cani mangiavano una quantità sconosciuta di monensina, che ha causato il decesso di 40 cani.

Il comitato per i medicinali veterinari ha preso atto delle misure di mitigazione del rischio esistenti: avvertenze nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo; programmi educativi e materiali per veterinari e agricoltori nei paesi dell'UE; descrizione in rilievo del principio attivo monensina sul dispositivo; miglioramento continuo e gestione del disegno del dispositivo e delle sue proprietà per ridurre al minimo il rigurgito correlato al guasto del dispositivo; messa a punto attiva di un metodo discriminante del prodotto finito per garantire una corretta erogazione delle compresse *in vivo* e, quindi, ridurre al minimo la potenziale esposizione delle specie non di destinazione. Tuttavia, nonostante tali misure, nel 2023 si è registrato un aumento dei casi segnalati di eventi avversi nei cani, che prosegue nel 2024.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ritiene che i dati di farmacovigilanza indichino che l'aumento delle segnalazioni di rigurgito sia correlato all'aumento delle segnalazioni di difetti di qualità dell'erogazione incompleta delle compresse, ma che non riflettano un effettivo aumento del tasso di rigurgito e che pertanto il rischio per i cani non sia aumentato a causa dell'erogazione incompleta delle compresse.

Al fine di integrare le misure di riduzione dei rischi già esistenti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di aumentare le avvertenze sulla confezione del prodotto per quanto riguarda l'esposizione delle specie non di destinazione, di stampare in rilievo un'ulteriore avvertenza riguardante i cani su ogni singolo cilindro e di valutare la possibilità di inserire un agente

amaricante nella capsula per scoraggiarne il consumo da parte di specie non di destinazione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre proposto un'ulteriore campagna educativa a livello dell'UE sullo smaltimento dei cilindri e sulla prevenzione dell'esposizione delle specie non di destinazione nonché sui rischi per le aziende agricole in generale.

Sintesi e conclusioni

Il comitato per i medicinali veterinari ha ritenuto che la correlazione tra i dispositivi rigurgitati con un'erogazione incompleta delle compresse e il maggior numero di segnalazioni di eventi avversi in specie non di destinazione (cani) da quando è stato registrato il difetto di qualità fosse indicativa di un maggiore rischio di intossicazione per animali diversi dalle specie di destinazione.

L'affermazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui non vi è un aumento del rischio per le specie non di destinazione non è coerente con i dati di farmacovigilanza disponibili. Secondo le informazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, infatti, il numero di segnalazioni di rigurgito o spostamento dell'impianto associate all'erogazione incompleta delle compresse (ossia i boli contenenti compresse di monensina dopo 95 giorni) sembra essere aumentato nel corso del 2023. Inoltre, anche se si ammette che la frequenza complessiva di rigurgito dei boli non è aumentata (ma che è invece aumentata la loro segnalazione per via della presenza di compresse di monensina), si è ritenuto che il rischio per le specie non di destinazione sia aumentato a causa del difetto di qualità per via del maggior numero di segnalazioni di boli rigurgitati contenenti compresse di monensina.

Il comitato ha osservato che, sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia dichiarato di aver effettuato alcuni adeguamenti dei parametri di fabbricazione per far fronte ai difetti di qualità individuati e abbia realizzato tali adeguamenti a partire dal marzo 2022, resta il fatto che le segnalazioni di intossicazione (compresi i decessi) nei cani non solo sono aumentate nel 2023 e continuano nel 2024, ma includono lotti fabbricati a partire dal marzo 2022. Ciò dimostra che, nonostante le misure di mitigazione del rischio attuate finora, persiste un maggiore rischio per le specie non di destinazione.

Il comitato per i medicinali veterinari ha inoltre osservato che le misure già attuate per ridurre al minimo l'esposizione delle specie non di destinazione al Kexxtone non sono state in grado di risolvere in modo soddisfacente il rischio di eventi avversi nei cani, che fanno parte delle specie non di destinazione. Per quanto riguarda la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di integrare le avvertenze esistenti sulla mitigazione del rischio riportate sulla confezione del prodotto per quanto riguarda l'esposizione delle specie non di destinazione, e di stampare in rilievo un'avvertenza aggiuntiva su ciascun cilindro, il comitato per i medicinali veterinari ha ritenuto che tali azioni non sarebbero in grado di affrontare in modo adeguato il maggior rischio rappresentato dai boli rigurgitati contenenti compresse di monensina. La proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di esaminare la possibilità di incorporare un agente amaricante nel dispositivo è ritenuta valida e da portare avanti; tuttavia, poiché è solo in fase di studio, non può essere considerata, a questo punto, una misura adeguata per affrontare i rischi individuati per le specie non di destinazione.

3. Aspetti relativi all'efficacia

I problemi di qualità individuati e discussi in precedenza hanno portato al rigurgito del dispositivo contenente ancora compresse di monensina, con la conseguenza che gli animali trattati non ricevono l'intera quantità di monensina per la durata prevista e che il dosaggio assunto non è quindi ottimale. Di conseguenza, ciò solleva interrogativi in merito all'efficacia del medicinale veterinario. Sono state ricevute segnalazioni riguardanti la mancanza di efficacia nell'ambito della farmacovigilanza;

Discussione

Il 31 gennaio 2024 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trasmesso alla banca dati sulla farmacovigilanza una segnalazione, valutando i segni di "assenza di efficacia" e di "rigurgito" in relazione ai casi associati all'erogazione incompleta delle compresse di monensina dal dispositivo. Sono state prese in considerazione anche le segnalazioni di "spostamenti dell'impianto".

La segnalazione comprendeva i casi riferiti in EudraVigilance Veterinary nel 2023 e il numero cumulativo di casi dalla prima immissione in commercio del medicinale veterinario. Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2023 sono stati segnalati 81 casi di "assenza di efficacia", 493 casi di "spostamento dell'impianto" (326 dei quali associati all'erogazione incompleta delle compresse) e 338 casi di "rigurgito" (236 dei quali associati all'erogazione incompleta delle compresse). Queste segnalazioni nel corso del 2023 rappresentano, rispettivamente, il 65 %, il 78 % e l'82 % di tutte le segnalazioni per i rispettivi segni registrati finora, il che suggerisce un aumento significativo dell'incidenza di tali segnalazioni nel 2023 rispetto agli anni precedenti.

Nel corso della valutazione dell'8° PSUR (rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza) nel 2021, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha discusso la sostituzione del materiale del dispositivo con un materiale più resistente alla rottura. La modifica del materiale in questione era dovuta alla cessazione della produzione di polipropilene da parte del fornitore. Tuttavia il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato che si prevede una diminuzione della rottura delle alette e, pertanto, una riduzione dell'incidenza di rigurgiti; si è impegnato inoltre a valutare la conseguenza di questa modifica continuando a monitorare le segnalazioni di rigurgiti. Dal momento che i rigurgiti di boli (con erogazione incompleta delle compresse) segnalati sono stati associati al difetto di qualità in questione, non era chiaro quale fosse stato la conseguenza (eventuale) della modifica del materiale del dispositivo o fino a che punto la rottura delle alette contribuisse al rigurgito dei boli. È stato quindi chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un aggiornamento sulla questione nel contesto della spiegazione orale alla riunione del comitato per i medicinali veterinari dell'aprile 2024. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato che la sostituzione di un materiale con un altro con una maggiore resistenza alla rottura non era correlata ad alcuna tendenza nei difetti del prodotto e/o negli eventi di rigurgito, come monitorato dalla sua attuazione nel 2020.

Per via della natura di questo medicinale veterinario, ossia un dispositivo a rilascio continuo, il mancato rilascio del principio attivo come previsto per un periodo di circa 95 giorni solleva preoccupazioni in merito al fatto che gli animali trattati ricevano la dose necessaria di monensina. La relazione tra i dispositivi rigurgitati con erogazione incompleta delle compresse e un maggior numero di segnalazioni di "assenza di efficacia" dal 2021 è indicativa di un aumento del rischio di somministrazione incompleta e non ottimale della dose che, a sua volta, solleva dubbi sull'efficacia del medicinale veterinario per l'uso previsto. Dopo aver somministrato il medicinale veterinario, gli utilizzatori si aspettano che il prodotto rimanga in situ ed eroghi monensina all'animale trattato per circa 95 giorni, riducendo in tal modo l'incidenza della chetosi nelle vacche da latte peripartorienti e nelle manze che possono sviluppare chetosi. L'erogazione incompleta di monensina a causa del rigurgito dei boli contenenti compresse di monensina presenta intrinsecamente un rischio per gli animali trattati in termini di erogazione non ottimale/incompleta della dose.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritenuto che, sebbene vi fossero state diverse segnalazioni di sospetta assenza di efficacia, poche includessero informazioni adeguate a confermare che gli animali trattati avevano sviluppato chetosi clinica e che molte segnalazioni presumessero che vi fosse una mancanza di efficacia per la presenza di compresse di monensina nei boli rigurgitati. Pur riconoscendo che le segnalazioni di farmacovigilanza non sempre possono contenere informazioni sufficienti a chiarire se l'"assenza di efficacia" segnalata è stata confermata

nella pratica, resta il fatto che, quando il bolo è rigurgitato mentre contiene ancora compresse di monensina, la dose prevista non è stata somministrata all'animale trattato: quindi, la quantità di monensina somministrata all'animale trattato è inferiore alla dose in base alla quale è stata dimostrata l'efficacia all'atto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In tali circostanze, non si può presumere l'efficacia del medicinale veterinario.

In risposta alle domande poste nel corso dell'indagine sul difetto di qualità in questione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito le seguenti informazioni:

2023	Gen-Mar		Apr-Giu		Lug-Sett		Ott-Dic		Gen-Dic	
SEGNO	Numero di casi	Erogazione incompleta								
Rigurgito	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Spostamento dell'impianto	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Rigurgito o spostamento dell'impianto	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Difetto del prodotto*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Come presentato in IRIS		63		77		87		112		339

*Nessun caso codificato Difetto del prodotto senza altri segni Spostamento dell'impianto o Rigurgito

La tabella mostra i casi di "rigurgito", "spostamento dell'impianto" e "difetto del prodotto" in relazione al problema dell'erogazione incompleta delle compresse per l'anno 2023, suddivisi in trimestri. È possibile osservare che un gran numero di casi segnalati nel corso del 2023 con i suddetti segni evidenziano anche problemi di distribuzione del prodotto.

Sintesi e conclusioni

Dato l'aumento delle segnalazioni di farmacovigilanza a sostegno della mancanza di efficacia di Kexxtone da quando è stato segnalato il difetto di qualità, e l'aumento significativo del rigurgito di boli con erogazione incompleta delle compresse durante il 2023 (che continua nel 2024), il comitato per i medicinali veterinari ha concluso che sorgono gravi preoccupazioni in merito all'efficacia di questo medicinale veterinario.

Il comitato per i medicinali veterinari ritiene che il mancato rilascio della totalità della dose prevista di monensina durante il periodo di dosaggio previsto (circa 95 giorni) metta in discussione l'efficacia del medicinale veterinario. Il comitato ha inoltre concluso che, poiché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può garantire che i problemi di qualità individuati non siano presenti nei lotti attualmente sul mercato, l'efficacia dei lotti di Kexxtone attualmente in commercio è compromessa.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

Nell'ambito della presente procedura, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di chiarire se il rapporto rischi/benefici per Kexxtone continui a essere positivo e se si possa ritenere che i lotti attualmente in commercio e quelli in fase di immissione sul mercato comportino un rischio per la salute degli animali o per l'ambiente.

Durante la spiegazione orale tenutasi nell'aprile 2024, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sottolineato che Kexxtone è l'unico medicinale veterinario commercializzato specificamente indicato per la riduzione dell'incidenza di chetosi. Il comitato ha tuttavia ritenuto che esistano altre misure per prevenire la chetosi, come la garanzia di una buona assunzione di cibo e di diete che forniscano le sostanze nutritive necessarie durante la fase finale del periodo di asciutta o immediatamente dopo il parto. Il mercato inoltre offre alternative sia per la prevenzione sia per il trattamento della chetosi nella vacca.

È altresì importante osservare che il gruppo di lavoro del punto di contatto unico per le carenze di medicinali (SPOC) dell'EMA ha valutato la criticità della potenziale carenza di Kexxtone nell'Unione europea. Sebbene non tutte le autorità nazionali dell'UE/del SEE competenti per i medicinali veterinari siano rappresentate nel gruppo di lavoro SPOC (21 autorità nazionali competenti), 15 hanno risposto all'indagine e nessuna di esse considererebbe critica la carenza di questo medicinale veterinario. Hanno inoltre indicato la disponibilità di alternative per la gestione della chetosi nei bovini. Sulla base dei riscontri ricevuti, si è ritenuto che non vi sarebbe un impatto critico sugli Stati membri dell'UE/del SEE in caso di carenza di Kexxtone.

Dopo aver esaminato tutti i chiarimenti forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come descritto nei paragrafi precedenti, il comitato per i medicinali veterinari ha concluso che i problemi di qualità individuati compromettono l'efficacia di Kexxtone, impedendo ai bovini trattati di ricevere il dosaggio di monensina sulla base del quale ne è stata stabilita l'efficacia al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, tali problemi di qualità hanno portato all'esposizione di specie non di destinazione al principio attivo monensina, che a sua volta ha causato tossicità ed esiti fatali nei cani. Nel complesso il comitato per i medicinali veterinari ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini non è più positivo e non lo sarà fino a quando le preoccupazioni evidenziate a seguito dei problemi di qualità individuati non saranno state risolte in modo soddisfacente.

È importante rilevare che il comitato per i medicinali veterinari ha debitamente esaminato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nell'ambito della presente procedura, di ritirare solo i lotti fabbricati tra luglio 2021 e marzo 2022, ma ha concluso che non sarebbe sufficiente per i seguenti motivi:

- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha indicato che la modifica del processo di fabbricazione del principio attivo realizzata nel maggio 2021 è la causa principale dell'erogazione incompleta delle compresse. Se l'indicazione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito alla causa principale è corretta, non sarebbe possibile fidarsi della qualità dei lotti immessi sul mercato fino a quando tale modifica non sarà annullata;
- le modifiche alla produzione introdotte nel prodotto finito nel marzo 2022 e nel novembre 2023 non sono state sufficienti a risolvere il problema dell'erogazione incompleta. Ciò è ulteriormente confermato dal fatto che almeno 24 lotti fabbricati tra marzo e agosto 2022 sono stati oggetto di segnalazioni di eventi avversi analoghi.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- Il comitato per i medicinali veterinari ha esaminato la procedura avviata a norma dell'articolo 130, paragrafo 4, del regolamento (UE) 2019/6 per Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini (monensina).
- Il comitato per i medicinali veterinari ha osservato che i problemi di qualità individuati per Kexxtone causano il rigurgito del dispositivo contenente ancora compresse di monensina.
- Ha inoltre esaminato la totalità dei dati disponibili, compresi i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in una spiegazione orale sulle carenze qualitative di Kexxtone, sulla potenziale assenza di efficacia nei bovini, sugli eventi avversi nei cani, che sono una specie non di destinazione, e sul rapporto rischi/benefici complessivo del medicinale veterinario.
- Il comitato per i medicinali veterinari ha osservato che attualmente non esiste un metodo convalidato in grado di distinguere tra lotti di qualità accettabile e lotti di qualità inaccettabile per quanto riguarda l'erogazione delle compresse *in vivo*.
- Ha inoltre rilevato che, sebbene nel processo di fabbricazione siano state realizzate alcune azioni correttive e preventive (CAPA), l'efficacia di tali misure nel risolvere il problema dell'erogazione incompleta delle compresse non è stata adeguatamente dimostrata e non è stata confermata, in considerazione delle continue segnalazioni di farmacovigilanza per lotti fabbricati dopo la loro attuazione.
- Il comitato per i medicinali veterinari ha altresì osservato che le procedure di variazione per l'attuazione di alcune delle azioni correttive e preventive individuate non sono ancora state avviate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Ha ritenuto anche che le prove sul rischio di un aumento dell'esposizione dei cani, che sono una specie non di destinazione, a dispositivi rigurgitati contenenti ancora compresse non disciolte sollevassero gravi preoccupazioni in termini di sicurezza. Continuano infatti a essere segnalati eventi avversi gravi, compresi decessi, nei cani. Nel 2023 sono stati segnalati 31 decessi nei cani e nei primi tre mesi del 2024 ne sono stati segnalati nove.
- Il comitato per i medicinali veterinari ha preso atto di tutte le misure di mitigazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha concluso che le misure già attuate non sono state in grado di affrontare in modo soddisfacente il rischio di eventi avversi nei cani, che sono una specie non di destinazione, e che le misure aggiuntive proposte non possono essere attuate immediatamente contro questo rischio.
- Il comitato per i medicinali veterinari ha osservato un aumento delle segnalazioni di farmacovigilanza a sostegno dell'assenza di efficacia di Kexxtone e un aumento del numero di boli rigurgitati contenenti compresse di monensina. Il mancato rilascio programmato delle compresse dal dispositivo ai bovini trattati impedisce che gli animali trattati ricevano la giusta dose di monensina in relazione all'indicazione del medicinale veterinario e al periodo di trattamento previsti nell'autorizzazione all'immissione in commercio, il che compromette l'efficacia del medicinale veterinario medesimo.

Alla luce di quanto sopra, il comitato per i medicinali veterinari ha concluso che, fino a quando i dubbi evidenziati a seguito dei problemi di qualità individuati non saranno sciolti in modo soddisfacente, il rapporto rischi/benefici di Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini non sarà più positivo.

Il comitato per i medicinali veterinari ha quindi raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Inoltre, come misura precauzionale volta a prevenire l'ulteriore esposizione e ridurre quindi al minimo il rischio di ulteriori eventi avversi gravi, il comitato per i medicinali veterinari ha ritenuto che, in considerazione della quantità stimata di medicinale veterinario disponibile all'interno della catena di distribuzione, tutti i lotti di questo medicinale veterinario debbano essere ritirati dal mercato a tutti i livelli di detta catena: all'ingrosso, al dettaglio e a livello di utilizzatore (veterinari/allevatori).

Ha altresì raccomandato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare un piano di comunicazione specifico sull'argomento e una comunicazione diretta degli operatori sanitari del settore veterinario da diffondere per informare i veterinari e gli altri operatori sanitari del settore in merito alla sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò è in linea con gli orientamenti sulle buone prassi di farmacovigilanza veterinaria¹ e i documenti dovranno essere presentati al comitato per i medicinali veterinari per adozione durante la riunione del medesimo del maggio 2024.

Ai fini della revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kexxtone, il titolare della dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ottemperare in modo soddisfacente alle condizioni descritte di seguito e fornire solide evidenze scientifiche su un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale veterinario.

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

Allegato II

Condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ai fini della revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kexxtone 32,4 g dispositivo intraruminale a rilascio continuo per bovini, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire solide evidenze scientifiche su un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale veterinario.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve ottemperare alle condizioni seguenti:

1. la causa alla base dell'erogazione incompleta delle compresse deve essere ulteriormente confermata e, a tal fine, devono essere applicate opportune azioni correttive e preventive (CAPA), le quali devono includere almeno quanto segue:
 - a. mettere a punto un metodo discriminante per la distribuzione del prodotto finito, che consenta di distinguere tra lotti di qualità accettabile e inaccettabile per quanto riguarda l'erogazione delle compresse *in vivo*, e aggiungere questa nuova prova alla specifica di distribuzione;
 - b. realizzare specifici controlli aggiuntivi in corso di fabbricazione sul principio attivo e sui granuli prima della pastigliatura e qualsiasi altro controllo di processo identificato come critico per il controllo dell'erogazione *in vivo*;
 - c. definire modifiche specifiche nel processo di granulazione e adeguare il controllo in corso di fabbricazione;
2. adottare misure adeguate a garantire che i cilindri fabbricati in futuro siano facilmente individuabili, anche se entrambe le alette vengono rimosse;
3. presentare una strategia di comunicazione per sensibilizzare in merito ai rischi derivanti dai cilindri rigurgitati contenenti compresse di monensina per le specie non di destinazione.

Si raccomanda di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio fino all'adempimento soddisfacente di tutte le condizioni. La domanda o le domande di variazione pertinenti devono essere presentate per le condizioni di cui sopra, ove richiesto.