

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de la autorización de comercialización

Resumen general de la evaluación científica del dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g

1. Introducción

El dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g (en lo sucesivo, «Kexxtone») es un medicamento veterinario que contiene el principio activo monensina. Se autorizó en 2013 mediante el procedimiento centralizado y está destinado a reducir la incidencia de cetosis en vacas lecheras/novillas periparturientas, en las que es previsible la aparición de cetosis.

Kexxtone es una formulación de liberación controlada de monensina sódica en forma de comprimido que se presenta dentro de un dispositivo de administración de polipropileno. En el tambor de plástico del dispositivo, equipado con aletas de retención de plástico, se incluyen doce comprimidos apilados. Este tipo de presentación para ganado bovino se denomina a menudo «bolo», y esta terminología también se utiliza en el presente documento. El tambor de plástico tiene un orificio a través del cual los comprimidos quedan expuestos a la humedad del rumen. Una vez en el rumen, los comprimidos absorben el agua a través del orificio, formando un gel blando que después es extruido a través del orificio por la acción de un muelle, que garantiza que los comprimidos se empujen hasta el orificio para lograr su liberación continua a lo largo del periodo de liberación. Está previsto que el dispositivo permanezca en el rumen al menos durante el periodo de liberación, que tiene una duración aproximada de 95 días; sin embargo, si las aletas se desprenden del tambor en el rumen, el dispositivo se regurgitará.

A raíz de ciertas deficiencias en la calidad de Kexxtone que provocaron episodios de regurgitación del dispositivo mientras todavía contenía comprimidos de monensina, y debido al incremento de los acontecimientos adversos relacionados notificados en especies distintas de la de destino (perros) para este medicamento veterinario, se inició un procedimiento de defecto de calidad. En el marco de este procedimiento se plantearon las siguientes preocupaciones:

- a) Los fallos en la liberación programada de los comprimidos desde el dispositivo en los animales tratados plantean dudas sobre si los animales tratados reciben la dosis correcta; una dosis subóptima podría, a su vez, plantear dudas sobre la eficacia del medicamento veterinario. Se han recibido notificaciones de falta de eficacia en el contexto de la farmacovigilancia.
- b) La regurgitación de dispositivos que todavía contienen comprimidos de monensina puede dar lugar a la exposición de otras especies animales al medicamento veterinario. En 2023 se notificó la muerte de 31 perros en relación con la exposición de los perros a dispositivos de Kexxtone regurgitados.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) de Kexxtone afirmó que los problemas de calidad se limitaban a determinados lotes fabricados en el «periodo de interés» (julio-noviembre de 2021) e indicó que se habían retenido 57 lotes correspondientes a ese periodo. Sin embargo, no está claro cuántos lotes fabricados durante ese periodo se han liberado, ni tampoco la razón por la que el TAC decidió bloquear únicamente los lotes fabricados durante ese periodo, a pesar de que todos los lotes cumplían técnicamente las especificaciones establecidas en la autorización de comercialización.

Además, el TAC realizó algunos ajustes en los parámetros de fabricación del producto acabado dentro de los intervalos aprobados en la validación del proceso, aplicados en marzo de 2022 y noviembre de 2023, para subsanar ciertos defectos de calidad detectados (fallos en la liberación programada de los comprimidos de monensina desde el dispositivo). En consecuencia, el TAC no presentó ninguna solicitud de modificación para introducir enmiendas en los métodos de fabricación y control ni en las especificaciones actuales en relación con esos cambios.

Los lotes distintos de los fabricados durante el periodo de interés han estado implicados en los acontecimientos adversos notificados en relación con los defectos de calidad. Además, el número de acontecimientos adversos notificados (relacionados con «regurgitación», «desplazamiento del implante», «falta de eficacia» o «defecto del producto») aumentó en el transcurso de 2023, y esta tendencia continuó durante los primeros meses de 2024.

Sobre la base de todo lo anterior, la Comisión Europea (CE) consideró que no parecía verosímil concluir que los ajustes en el proceso de fabricación introducidos en marzo de 2022 y noviembre de 2023 hubieran podido resolver satisfactoriamente los problemas de calidad detectados.

Por consiguiente, el 14 de marzo de 2024, la CE presentó una solicitud al Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) para iniciar un procedimiento, de conformidad con el artículo 130, apartado 4, del Reglamento (UE) 2019/6, para el medicamento veterinario correspondiente al dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g, autorizado por el procedimiento centralizado.

Se pidió al CVMP que emitiera un dictamen científico en relación con lo siguiente:

- Si la relación riesgo/beneficio de Kexxtone sigue siendo positiva con arreglo a los términos actuales de la autorización de comercialización, incluidos los aspectos de fabricación y control incluidos en el expediente.
- Si los lotes de Kexxtone liberados al mercado suponen un riesgo para la salud animal o el medio ambiente y, por tanto, si se debe pedir al TAC que retire dichos lotes.
- Si el TAC debe aplicar medidas/acciones específicas para garantizar una relación beneficio-riesgo positiva de Kexxtone. En caso afirmativo, deben identificarse dichas medidas o acciones.

El 29 de marzo de 2024, el TAC notificó a la Agencia que, a raíz del procedimiento en el que este asunto se estaba evaluando inicialmente en el marco de los defectos de calidad, y a la espera del resultado del procedimiento de conformidad con el artículo 130, apartado 4, había interrumpido proactivamente la comercialización de Kexxtone en la UE.

En el marco del procedimiento conforme al artículo 130, apartado 4, se invitó al TAC a que presentara una explicación oral al CVMP el 16 de abril de 2024. El CVMP tuvo en cuenta todos los datos disponibles facilitados por el TAC, tanto por escrito como en la explicación oral. A continuación se incluye un resumen de la información más relevante.

2. Evaluación científica

Los defectos de calidad de Kexxtone han provocado la regurgitación del dispositivo mientras todavía contenía comprimidos de monensina. A su vez, estos acontecimientos suscitan preocupación en cuanto a la eficacia en la especie de destino (ganado bovino) y la exposición de otras especies animales al medicamento veterinario (se han notificado acontecimientos adversos en perros, especie distinta de la de destino).

1. Aspectos relacionados con la calidad

El TAC inició una investigación centrada en la calidad de los lotes fabricados entre julio y noviembre de 2021, por la que confirmó que había identificado la posible causa fundamental, correspondiente a ciertos cambios introducidos en el proceso de fabricación.

El TAC realizó algunos ajustes en los parámetros de fabricación para abordar los defectos de calidad identificados. En particular, se aplicó un cambio en la producción rutinaria del producto acabado en

marzo de 2022, y en noviembre de 2023 se introdujo un cambio adicional que se describe a continuación.

Sin embargo, a pesar de la introducción de estos cambios en el proceso, los lotes fabricados después de marzo de 2022 también han estado implicados en los acontecimientos adversos notificados. Por lo tanto, los cambios introducidos hasta la fecha no han sido eficaces y el TAC ha propuesto una serie de medidas correctivas y preventivas (CAPA) adicionales que requerirán modificaciones de la autorización de comercialización en el contexto de este procedimiento, pero que aún no se han aplicado. Estas medidas consisten en:

- Registrar cambios específicos en el proceso de granulación.
- Implantar durante el proceso controles específicos adicionales sobre el principio activo y el granulado antes de la elaboración de los comprimidos.
- Volver al anterior proceso de fabricación del principio activo mediante la reversión de dos cambios introducidos en el proceso de fabricación del principio activo. Uno de estos cambios ha sido identificado por el TAC como la causa fundamental de la liberación incompleta *in vivo* de los comprimidos.
- Añadir el número de molde a la parte superior del tambor para mejorar la trazabilidad y permitir la identificación del lote del tambor regurgitado en ausencia de las aletas.
- Mejorar el diseño del molde y de las aletas para reducir los casos de regurgitación.
- Desarrollar un método discriminatorio para el producto acabado que permita distinguir entre lotes de calidad aceptable e inaceptable.

Análisis

En el contexto de este procedimiento, el TAC indicó que consideraba uno de los cambios introducidos en el proceso de fabricación del principio activo en mayo de 2021 como la causa fundamental del defecto correspondiente a la liberación incompleta de los comprimidos («problema de calidad identificado»). Según el TAC, este cambio dio lugar a cambios en los procesos de micronización y granulación de Kexxtone.

En marzo de 2022, se introdujeron cambios en los ajustes de los equipos granuladores. En noviembre de 2023 se introdujo un nuevo cambio en el proceso de granulación. Estos cambios no se presentaron como modificaciones de la autorización de comercialización, ya que el TAC consideró que se encontraban dentro de los intervalos aprobados para el medicamento veterinario en consonancia con la validación del proceso aprobada.

Según el TAC, la vigilancia del proceso antes y después del cambio introducido en el proceso de granulación en noviembre de 2023 mostró cambios en el granulado que, en opinión del TAC, mejoraban su calidad y garantizaban una liberación adecuada del producto *in vivo*. Una de las CAPA propuestas por el TAC es un control durante el proceso adicional para incluir una especificación del granulado.

Se ha demostrado que el ensayo de extrusión de gel incluida en las especificaciones para la liberación de Kexxtone es incapaz de distinguir los lotes con una liberación aceptable e inaceptable de los comprimidos *in vivo*. Durante la explicación oral, el TAC se comprometió a desarrollar un método discriminatorio para el producto acabado que permita distinguir entre lotes de calidad aceptable e inaceptable. Este ensayo se encuentra actualmente en fase de desarrollo y el TAC no pudo proporcionar un plazo exacto para su finalización. Hasta que se desarrolle y valide este método, el TAC propuso utilizar otra prueba para predecir una liberación aceptable de los comprimidos, que se ha utilizado durante el desarrollo del producto y durante los cambios del proceso de fabricación. Sin

embargo, el método no ha sido autorizado como parte de la autorización de comercialización, no está validado y no se han establecido unos criterios de aceptación. El método se utiliza únicamente con fines comparativos.

En cuanto a los límites de los controles durante el proceso adicionales del principio activo y el granulado, el TAC se comprometió a presentar una modificación.

Las medidas correctivas y preventivas propuestas para mejorar la trazabilidad del medicamento veterinario sobre el terreno en caso de regurgitación están pendientes de la implantación de un sistema de marcado del tambor del dispositivo, con el fin de que la información se conserve aunque se desprendan ambas aletas. El TAC propuso presentar una solicitud de modificación.

Las medidas correctivas y preventivas propuestas para mejorar el diseño de las aletas con el fin de aumentar su durabilidad se proponen como medidas de mitigación para reducir la incidencia de regurgitación. El TAC propuso presentar una modificación.

Durante la explicación oral, el TAC también indicó que tenía la intención de volver inmediatamente al proceso de fabricación anterior del principio activo y revalidar el proceso de fabricación del producto acabado. El plazo para estas medidas correctivas y preventivas no está claro.

Resumen y conclusiones

En el contexto de este procedimiento, el TAC indicó que consideraba uno de los cambios introducidos en el proceso de fabricación del principio activo en mayo de 2021 como la causa fundamental del defecto correspondiente a la liberación incompleta. Sin embargo, a la luz de los múltiples cambios que se han producido en el proceso de fabricación a partir de entonces y de los múltiples factores que podrían haber contribuido a los problemas de calidad identificados, el CVMP consideró que el TAC debería proporcionar más pruebas para confirmar la causa subyacente de la liberación incompleta de los comprimidos.

El TAC propuso varias CAPA para resolver los problemas de calidad identificados, y hasta la fecha solo se ha implantado un pequeño número de tales CAPA. El Comité consideró que las pruebas aportadas no son suficientes para demostrar que estas CAPA sean capaces de resolver los problemas de calidad identificados, y señaló que los lotes fabricados tras la implantación de algunas de estas CAPA han sido objeto de notificaciones de farmacovigilancia. Además, la implantación de las CAPA propuestas requeriría una evaluación adicional en el marco de un procedimiento de modificación. Dado que el resto de las CAPA aún no se han implantado, el CVMP consideró que no es posible llegar a una conclusión sobre su capacidad para garantizar que se producirán lotes de la calidad adecuada.

Todos los lotes relacionados con comunicaciones de acontecimientos adversos habían superado todos los controles durante el proceso y todos los análisis de liberación del producto acabado. Esto demuestra que los controles establecidos no son adecuados para garantizar la uniformidad de características importantes para la calidad del producto, que a su vez garantizan que el medicamento veterinario tenga un rendimiento satisfactorio y uniforme durante el uso clínico.

Los controles durante el proceso y las especificaciones del producto actualmente en vigor no son suficientemente discriminatorios, y no se dispone de pruebas que demuestren la eficacia de las CAPA o permitan distinguir entre lotes de calidad aceptable e inaceptable con respecto a la liberación de los comprimidos *in vivo*. La propuesta del TAC de utilizar temporalmente una prueba no validada, sin unas condiciones de ensayo ni unos criterios de aceptación definidos, hasta que se desarrolle y valide un método discriminatorio para el producto acabado, no se considera adecuada para confirmar que los lotes tengan una calidad aceptable.

Además, también quedan pendientes otras medidas de mitigación para reducir la incidencia de la regurgitación y mejorar la trazabilidad.

2. Aspectos de seguridad

El principio activo de Kexxtone (monensina) es tóxico para los perros. Los efectos más frecuentes de la monensina en los perros son anorexia, vómitos, debilidad muscular, ataxia, paresia/parálisis progresiva, postración, arritmias, convulsiones y muerte. Se desconoce el mecanismo exacto de la toxicidad en perros.

La regurgitación de bolos que contienen comprimidos de monensina como consecuencia de este defecto de la calidad conlleva un mayor riesgo de intoxicación para especies distintas de la de destino (en particular, los perros). Este aumento del riesgo parece confirmarse por el aumento de la notificación de acontecimientos adversos (incluidas muertes) en perros en el periodo 2023/2024 (según los datos recogidos en la base de datos), relacionados con la exposición de los perros a dispositivos de Kexxtone regurgitados.

Análisis

En agosto de 2022, el TAC registró una señal en la base de datos de farmacovigilancia, consistente en la notificación de 21 casos (incluidas 8 muertes) en perros durante el periodo comprendido entre el 1 de agosto de 2020 y el 15 de junio de 2022. En este periodo, las manifestaciones clínicas en perros fueron elevación de las enzimas hepáticas, paresia y colapso. La conclusión del TAC fue seguir vigilando la exposición canina.

El último registro de señales en la base de datos de farmacovigilancia tuvo lugar el 31 de enero de 2024, pero no se mencionó la exposición en perros. Sin embargo, entre enero de 2023 y marzo de 2024 se han recibido 54 nuevos casos relacionados con intoxicaciones de perros (47 de ellos en 2023), según el análisis de la base de datos. Estos casos recibidos en 2023 y en los primeros meses de 2024 declaraban que los perros ingirieron una cantidad desconocida de monensina, y sumaron un total de 40 muertes en perros.

El CVMP tomó nota de las medidas de mitigación del riesgo en vigor: advertencias en el resumen de las características del producto y el prospecto; programas y materiales educativos para veterinarios y ganaderos en los Estados miembros; descripción del principio activo monensina grabada en el dispositivo; mejora y optimización continuas del diseño del dispositivo y de sus propiedades para minimizar la regurgitación relacionada con un fallo del dispositivo; desarrollo de un método activo discriminatorio del producto acabado que garantice la liberación adecuada de los comprimidos *in vivo* para minimizar la exposición potencial de especies distintas de la de destino. Sin embargo, a pesar de estas medidas, se ha registrado un aumento de los casos notificados de acontecimientos adversos en perros en 2023, que continúa en 2024.

El TAC consideró que los datos de farmacovigilancia indican que el aumento de la notificación de regurgitaciones está relacionado con el aumento de las notificaciones de defectos de la calidad por liberación incompleta de los comprimidos, pero que no reflejan un aumento real de la tasa de regurgitaciones y, por lo tanto, el riesgo para los perros no ha aumentado como resultado de la liberación incompleta de los comprimidos.

Con el fin de complementar las medidas de mitigación del riesgo ya existentes, el TAC propuso aumentar las advertencias recogidas en el envase del producto en relación con la exposición de especies distintas de la de destino, grabar una advertencia adicional en relación con los perros en cada tambor y explorar la posibilidad de incorporar una sustancia amargante en la cápsula para disuadir de la ingesta por especies distintas de la de destino. El TAC también propuso una campaña educativa adicional en toda la UE sobre la eliminación de los tambores, la evitación de la exposición de especies distintas de la de destino y los peligros para las explotaciones agrícolas en general.

Resumen y conclusiones

El CVMP consideró que la correlación entre los dispositivos regurgitados con liberación incompleta de los comprimidos y el aumento de la notificación de acontecimientos adversos en especies distintas de la de destino (perros) desde que se registró el defecto de la calidad era indicativa de un mayor riesgo de intoxicación para otros animales distintos de los de la especie de destino.

La afirmación del TAC de que no hay un aumento del riesgo para las especies distintas de la de destino no es coherente con los datos de farmacovigilancia disponibles. De hecho, según la información facilitada por el TAC, el número de notificaciones de regurgitaciones o desplazamiento de los implantes asociados a la liberación incompleta de los comprimidos (es decir, bolos que contienen comprimidos de monensina después de 95 días) parece haber aumentado a lo largo de 2023. Además, aunque se aceptó que la frecuencia global de regurgitación de los bolos no ha aumentado (sino que más bien lo ha hecho su notificación, debido a la presencia de comprimidos de monensina), se consideró que el riesgo para las especies distintas de la de destino ha aumentado como resultado de este defecto de la calidad, debido al mayor número notificado de bolos regurgitados que contienen comprimidos de monensina.

El Comité señaló que, aunque el TAC afirmó que había realizado algunos ajustes en los parámetros de fabricación para resolver los defectos de calidad identificados y que había implantado estos ajustes a partir de marzo de 2022, lo cierto es que la notificación de intoxicaciones (incluidas muertes) en perros aumentó en 2023 y continúa en 2024, e incluye lotes fabricados después de marzo de 2022, lo que sugiere que sigue existiendo un mayor riesgo para especies distintas de la de destino, a pesar de las medidas de mitigación del riesgo implantadas hasta la fecha.

El CVMP también señaló que las medidas ya implantadas para minimizar la exposición de especies distintas de la de destino a Kexxtone no han sido capaces de resolver satisfactoriamente el riesgo de acontecimientos adversos en los perros. Con respecto a la propuesta del TAC de complementar las advertencias existentes de mitigación del riesgo en el envase del producto en relación con la exposición de especies distintas de la de destino y añadir una advertencia adicional en cada tambor, el CVMP consideró que tales medidas no abordarían debidamente el aumento del riesgo que supone la regurgitación de bolos que contienen comprimidos de monensina. Se considera que la propuesta del TAC de explorar la posibilidad de incorporar una sustancia amargante en el dispositivo merece la pena; sin embargo, dado que solo se está estudiando, no puede considerarse en este momento como una medida adecuada para abordar los riesgos identificados para las especies distintas de la de destino.

3. Aspectos de eficacia

Los problemas de calidad identificados anteriormente provocaron la regurgitación del dispositivo mientras todavía contenía comprimidos de monensina, lo que hace que los animales tratados no reciban la cantidad total de monensina durante el periodo de tiempo previsto, por lo que la dosis no es la óptima. En consecuencia, esto plantea dudas sobre la eficacia del medicamento veterinario. Se han recibido notificaciones de falta de eficacia en el contexto de la farmacovigilancia.

Análisis

El 31 de enero de 2024, el TAC registró una señal en la base de datos de farmacovigilancia en la que evaluaba los signos de «falta de eficacia» y «regurgitación» en relación con casos de liberación incompleta de los comprimidos de monensina del dispositivo. También se han tenido en cuenta las notificaciones en relación con «desplazamiento del implante».

El informe de señales incluyó los casos notificados a EudraVigilance Veterinary durante 2023 y también el número acumulado de casos desde que se comercializó el medicamento veterinario. Entre el 1 de

enero y el 31 de diciembre de 2023 se notificaron 81 casos de «falta de eficacia», 493 casos de «desplazamiento del implante» (326 de los cuales se asociaron a una liberación incompleta de los comprimidos) y 338 casos de «regurgitación» (236 de los cuales se asociaron a una liberación incompleta de los comprimidos). Estas notificaciones durante 2023 representan el 65 %, el 78 % y el 82 %, respectivamente, de todas las notificaciones relativas a los signos respectivos registradas hasta la fecha, lo que sugiere un aumento significativo de la incidencia de estas notificaciones en 2023 en comparación con años anteriores.

Durante la evaluación del 8.º PSUR en 2021, el TAC planteaba la sustitución del material del dispositivo por un material con un mayor alargamiento hasta la rotura. El cambio de este material se debió al cese de la fabricación de polipropileno por parte del proveedor. Sin embargo, el TAC declaró que era de esperar una disminución de la rotura de las aletas y, por lo tanto, una reducción de la incidencia de regurgitaciones, y se comprometió a evaluar el impacto de este cambio a través de la vigilancia continua de las notificaciones de regurgitación. Dado que se ha notificado que los bolos regurgitados (con liberación incompleta de los comprimidos) están asociados a este defecto de la calidad, no estaba claro el impacto (si lo hubiera) que ha tenido el cambio en el material del dispositivo, ni en qué medida la rotura de las aletas contribuye a la regurgitación de los bolos. Por lo tanto, se pidió al TAC que facilitara información actualizada sobre este asunto en la explicación oral durante la reunión con el CVMP en abril de 2024. El TAC confirmó que el cambio por un material con un mayor alargamiento hasta la rotura no se había correlacionado con ninguna tendencia de defectos del producto ni de acontecimientos de regurgitación, de acuerdo con los datos de vigilancia a partir de su implantación en 2020.

Debido a la naturaleza de este medicamento veterinario, es decir, un dispositivo de liberación continua, la falta de liberación del principio activo según lo previsto durante un periodo de aproximadamente 95 días plantea dudas sobre si los animales tratados reciben la dosis necesaria de monensina. La relación entre los dispositivos regurgitados con liberación incompleta de los comprimidos y el aumento de las notificaciones de «falta de eficacia» desde 2021 indican un aumento del riesgo de administración de dosis incompletas y subóptimas y, a su vez, plantean dudas sobre la eficacia del medicamento veterinario para el uso previsto. Una vez administrado el medicamento veterinario, los usuarios esperarán que el producto permanezca *in situ* y administre monensina al animal tratado durante aproximadamente 95 días, lo que reduciría la incidencia de cetosis en vacas lecheras y novillas periparturientas en las que es previsible la aparición de cetosis. La liberación incompleta de la monensina debido a la regurgitación de los bolos con comprimidos de monensina conlleva un riesgo inherente para los animales tratados en términos de administración de una dosis subóptima/incompleta.

El TAC consideró que, aunque se había notificado una serie de casos de presunta falta de eficacia, pocos incluían información suficiente para confirmar que se hubiera producido cetosis clínica en los animales tratados, y muchas de las notificaciones suponían una falta de eficacia debido a la presencia de comprimidos de monensina en los bolos regurgitados. Aunque se reconoce que las notificaciones de farmacovigilancia pueden no contener siempre información suficiente para aclarar si la «falta de eficacia» notificada se ha confirmado en la práctica, lo cierto es que, cuando el bolo se regurgita mientras todavía contiene comprimidos de monensina, la dosis prevista no se ha administrado al animal tratado y, por tanto, la cantidad de monensina administrada al animal tratado es inferior a la dosis sobre la base de la cual se demostró la eficacia cuando se concedió la autorización de comercialización. En estas circunstancias, no se puede presuponer la eficacia del medicamento veterinario.

En respuesta a las preguntas formuladas durante la investigación de este defecto de calidad, el TAC proporcionó la siguiente información:

2023	Ene-Mar		Abr-Jun		Jul-Sep		Oct-Dic		Ene-Dic	
SIGNO	Número de casos	Liberación incompleta								
Regurgitación	73	49	69	46	81	62	115	79	338	236
Desplazamiento del implante	109	59	116	79	113	82	155	106	493	326
Regurgitación o desplazamiento del implante	111	60	120	81	117	85	156	106	504	332
Defecto del producto*	5	4	3	2	15	13	146	102	169	121
Tal como se ha registrado en IRIS		63		77		87		112		339

*No se codificó ningún caso como defecto del producto sin los signos «desplazamiento del implante» o «regurgitación».

Esta tabla muestra los casos de «regurgitación», «desplazamiento del implante» y «defecto del producto» en relación con el problema de liberación incompleta de los comprimidos en el año 2023, divididos por trimestres. Puede observarse que un gran número de los casos notificados en 2023 con los signos anteriormente mencionados también muestran problemas de liberación del producto.

Resumen y conclusión

Dado el aumento de las notificaciones de farmacovigilancia que respaldan la falta de eficacia de Kexxtone desde que se notificó el defecto de calidad, y el aumento significativo de la regurgitación de bolos con liberación incompleta de los comprimidos durante 2023 (y que continúa en 2024), el CVMP concluyó que existen serias dudas con respecto a la eficacia de este medicamento veterinario.

El CVMP consideró que el hecho de no liberar toda la dosis prevista de monensina durante el periodo de liberación previsto (aproximadamente 95 días) pone en tela de juicio la eficacia del medicamento veterinario. El Comité también concluyó que, dado que el TAC no puede garantizar que los problemas de calidad identificados no estén presentes en los lotes comercializados actualmente, la eficacia de los lotes de Kexxtone comercializados en la actualidad se encuentra comprometida.

Evaluación de la relación beneficio-riesgo

En el marco de este procedimiento, se solicitó al TAC que aclarara si la relación beneficio-riesgo de Kexxtone sigue siendo positiva y si se puede considerar que los lotes comercializados actualmente y liberados al mercado suponen un riesgo para la salud animal o el medio ambiente.

Durante la explicación oral que tuvo lugar en abril de 2024, el TAC señaló que Kexxtone es el único medicamento veterinario comercializado que está específicamente indicado para la reducción de la incidencia de cetosis. Sin embargo, el Comité consideró que existen otras medidas para prevenir la cetosis, como garantizar una buena ingesta de alimentos y dietas que aporten los nutrientes

necesarios durante el último periodo seco o inmediatamente después del parto. También existen alternativas comercializadas tanto para la prevención como para el tratamiento de la cetosis en vacas.

Además, es importante señalar que el Grupo de Trabajo de la EMA sobre Escasez de Medicamentos en un Punto de Contacto Único (SPOC) evaluó la criticidad de la posible escasez de Kexxtone en la Unión Europea. Aunque no todas las autoridades nacionales competentes (ANC) de los medicamentos veterinarios de la UE/EEE están representadas en el grupo de trabajo SPOC (21 ANC), 15 ANC respondieron a la encuesta y ninguna de ellas consideró que la escasez de este medicamento veterinario fuera crítica. Además, señalaron la disponibilidad de alternativas para el tratamiento de la cetosis en ganado bovino. Sobre la base de la información recibida, se consideró que la posible escasez de Kexxtone no tendría un impacto crítico en los Estados miembros de la UE/EEE.

Tras considerar todas las aclaraciones proporcionadas por el TAC, tal como se describe en las secciones anteriores, el CVMP concluyó que los problemas de calidad identificados comprometen la eficacia de Kexxtone al dificultar la capacidad de tratar al ganado bovino con la dosis de monensina sobre la base de la cual se estableció la eficacia cuando se concedió la autorización de comercialización. Además, estos problemas de calidad han provocado la exposición de especies distintas de la de destino al principio activo monensina, lo que a su vez ha provocado toxicidad y desenlaces mortales en perros. En general, el CVMP concluyó que la relación beneficio-riesgo del dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g ya no es positiva hasta que se hayan resuelto satisfactoriamente las dudas planteadas como resultado de los problemas de calidad identificados.

Es importante señalar que, en el contexto de este procedimiento, el CVMP tuvo debidamente en cuenta la propuesta del TAC de retirar únicamente los lotes fabricados entre julio de 2021 y marzo de 2022, pero concluyó que esta medida sería insuficiente por las siguientes razones:

- El TAC indicó que la introducción de la modificación del proceso de fabricación del principio activo en mayo de 2021 es la causa fundamental de la liberación incompleta de los comprimidos. Si la propuesta del TAC en cuanto a la causa fundamental es correcta, no se podría confiar en la calidad de los lotes liberados hasta que se revierta el cambio.
- Los cambios introducidos en el proceso de fabricación del producto acabado en marzo de 2022 y noviembre de 2023 no fueron suficientes para resolver el problema de la liberación incompleta. Esto se confirma además por el hecho de que al menos 24 lotes fabricados entre marzo y agosto de 2022 están implicados en acontecimientos adversos similares notificados.

Motivos de la suspensión de la autorización de comercialización

Considerando que:

- El CVMP consideró el procedimiento iniciado con arreglo al artículo 130, apartado 4, del Reglamento (UE) 2019/6 para el dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g (monensina).
- El CVMP señaló que los problemas de calidad identificados en relación con Kexxtone ocasionan la regurgitación del dispositivo mientras todavía contiene comprimidos de monensina.
- El CVMP revisó la totalidad de los datos disponibles, incluidos los datos facilitados por el titular de la autorización de comercialización por escrito y en una explicación oral sobre las deficiencias de calidad de Kexxtone, sobre la posible falta de eficacia en el ganado bovino, sobre los acontecimientos adversos en perros, una especie distinta de la de destino, y sobre la relación beneficio-riesgo global del medicamento veterinario.

- El CVMP señaló que actualmente no existe ningún método validado que permita distinguir entre lotes de calidad aceptable e inaceptable con respecto a la liberación de los comprimidos *in vivo*.
- El CVMP señaló que, si bien se han implantado algunas medidas correctivas y preventivas (CAPA) en el proceso de fabricación, la eficacia de estas medidas a la hora de resolver la liberación incompleta de los comprimidos no se ha demostrado suficientemente y no se ha confirmado, a tenor de las continuas notificaciones de farmacovigilancia sobre lotes fabricados después de su implantación.
- El CVMP también señaló que el TAC todavía no ha iniciado los procedimientos de modificación para implantar algunas de las CAPA identificadas.
- El CVMP consideró que las pruebas de un mayor riesgo de exposición en perros, una especie distinta de la de destino, a dispositivos regurgitados que aún contienen comprimidos no disueltos planteaban graves problemas de seguridad. Se siguen notificando acontecimientos adversos graves en perros, incluidas muertes. En 2023 se notificaron treinta y una muertes en perros y en los primeros 3 meses de 2024, se notificaron nueve muertes en perros.
- El CVMP tomó nota de todas las medidas de mitigación del riesgo propuestas por el TAC y concluyó que las medidas ya implantadas no han resuelto satisfactoriamente el riesgo de acontecimientos adversos en perros, una especie distinta de la de destino, y que las medidas adicionales propuestas frente a este riesgo no pueden implantarse de forma inmediata.
- El CVMP señaló un aumento de las notificaciones de farmacovigilancia que respaldan la falta de eficacia de Kexxtone y un aumento del número de bolos regurgitados que contienen comprimidos de monensina. Los fallos en la liberación programada de los comprimidos del dispositivo al ganado vacuno tratado tienen un impacto negativo en la capacidad de los animales tratados para recibir la dosis correcta de monensina según la indicación del medicamento veterinario y el periodo de tratamiento previsto en la autorización de comercialización, lo que compromete la eficacia del medicamento veterinario.

En vista de lo anterior, el CVMP concluyó que, hasta que se hayan resuelto satisfactoriamente las reservas señaladas como consecuencia de los problemas de calidad detectados, la relación beneficio-riesgo del dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g ya no es positiva.

Por consiguiente, el CVMP recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de Kexxtone (EU/2/12/145/001-003).

Además, como medida de precaución para evitar una mayor exposición y minimizar así el riesgo de nuevos acontecimientos adversos graves, el CVMP consideró que, a la vista de la cantidad estimada del medicamento veterinario disponible en la cadena de distribución, todos los lotes de este medicamento veterinario deben retirarse del mercado en todos los niveles de la cadena de distribución: mayoristas, minoristas y usuarios (veterinarios/ganaderos).

Además, el CVMP recomendó que el TAC presentara un plan de comunicación específico del asunto y la divulgación de una comunicación directa a los profesionales de la salud animal dirigido a informar a los veterinarios y otros profesionales de la salud animal de la suspensión de la autorización de comercialización. Esto está en consonancia con las directrices sobre buenas prácticas veterinarias en materia de farmacovigilancia¹ y los documentos deben presentarse al CVMP para su adopción durante la reunión del CVMP de mayo de 2024.

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))

Para levantar la suspensión de la autorización de comercialización de Kexxtone, el TAC deberá cumplir satisfactoriamente las condiciones que se detallan a continuación y proporcionar pruebas científicas sólidas de una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento veterinario.

Anexo II

Condiciones para levantar la suspensión de la autorización de comercialización

Condiciones para levantar la suspensión de la autorización de comercialización

Para levantar la suspensión de la autorización de comercialización del dispositivo intrarruminal de liberación continua para ganado bovino Kexxtone 32,4 g, el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá aportar pruebas científicas sólidas de una relación beneficio-riesgo positiva del medicamento veterinario.

El TAC deberá cumplir las siguientes condiciones:

1. Confirmar con más detalle la causa subyacente de la liberación incompleta de los comprimido y aplicar las medidas correctivas y preventivas (CAPA) adecuadas para abordarla, que deben incluir, como mínimo, lo siguiente:
 - a. Desarrollar un método discriminatorio para la liberación del producto acabado que permita distinguir entre lotes de calidad aceptable e inaceptable con respecto a la liberación *in vivo* de los comprimidos y añadir este nuevo ensayo a las especificaciones para la liberación.
 - b. Implantar controles adicionales específicos durante el proceso de fabricación del principio activo y el granulado antes de la compresión en comprimidos y cualquier otro control del proceso que se considere crítico para controlar la liberación *in vivo*.
 - c. Definir cambios específicos en el proceso de granulación y ajustar el control durante el proceso.
2. Adoptar las medidas adecuadas para garantizar que los tambores que se fabriquen en el futuro sean fácilmente identificables, incluso si se pierden ambas aletas.
3. Presentar una estrategia de comunicación para concienciar sobre los riesgos que suponen para las especies distintas de la de destino los bolos regurgitados que contienen comprimidos de monensina.

Se recomienda suspender la autorización de comercialización hasta que se cumplan satisfactoriamente todas las condiciones. La(s) solicitud(es) de modificación pertinente(s) deberá(n) presentarse para las condiciones mencionadas anteriormente, cuando sea necesario.