

Anexo I

Relación de los nombres, forma farmacéutica y dosis de los medicamentos veterinarios, y de las especies de destino y titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE /EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino
Austria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Bélgica	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
República Checa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Dinamarca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Francia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad

Estado miembro de la UE /EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino
Alemania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Grecia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Hungría	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Irlanda	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Italia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad

Estado miembro de la UE /EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino
Polonia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
República Eslovaca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
España	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad
Países Bajos	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Suspensión acelular inactivada con leucotoxoides de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad

Estado miembro de la UE /EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Especie de destino
Reino Unido	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPAÑA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	Suspensión acelular inactivada con leucotoxide de <i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A, serotipo A1, Ph. Eur. <i>Histophilus somni</i> cepa Bailie inactivada	Emulsión inyectable	Bovino a partir de 2 meses de edad

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIÓN INYECTABLE PARA BOVINO Y DENOMINACIONES ASOCIADAS

1. Introducción

HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino es una vacuna inactivada que reduce los signos clínicos y las lesiones pulmonares producidas por *Mannheimia haemolytica* serotipo A1 e *Histophilus somni* en terneros a partir de los 2 meses de edad.

Desde octubre de 2010, el número de informes recibidos sobre acontecimientos de tipo anafiláctico, algunos de ellos mortales, ha aumentado de 12 a 24, principalmente en cuatro de los 16 Estados miembros de la Unión Europea (UE) en donde está autorizado el producto. Estas notificaciones alertaron de una posible relación con el uso de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino. Aunque no estaba claro si esos acontecimientos representaban reacciones anafilácticas «reales» o eran el resultado de signos clínicos similares producidos por acontecimientos anafilactoides o relacionados con endotoxinas, en adelante se utiliza el término «de tipo anafiláctico» para hacer referencia a los acontecimientos adversos notificados. El mayor número de acontecimientos adversos se notificó en Francia. Tras la comercialización inicial del medicamento en Francia en 2009, se estimó que la frecuencia de acontecimientos adversos notificados en relación con la cantidad de producto comercializado era de aproximadamente un animal afectado por cada 860 animales tratados (nueve informes de acontecimientos adversos en 69 animales afectados, 18 de los cuales murieron). Tras la evaluación de los acontecimientos adversos, la autoridad competente francesa consideró que la relación riesgo/beneficio del producto era desfavorable y suspendió la autorización de comercialización en Francia como medida de precaución hasta que pudiera identificarse la causa de dichos acontecimientos adversos y se adoptaran medidas correctoras.

El titular de la autorización de comercialización suspendió voluntariamente la comercialización del producto en marzo de 2011, inicialmente en Francia y posteriormente en todos los demás Estados miembros afectados. Las autoridades nacionales competentes suspendieron las autorizaciones de comercialización en España e Italia el 11 y el 20 de abril de 2011, respectivamente.

2. Datos presentados

En cuatro Estados miembros de la UE se han notificado acontecimientos adversos relacionados con reacciones de tipo anafiláctico, algunos de ellos mortales. Hasta la fecha no se han notificado acontecimientos adversos en los otros 12 Estados miembros afectados. La frecuencia de acontecimientos notificados varía entre los Estados miembros y no parece ser un reflejo directo de la cantidad de producto comercializado. Los acontecimientos adversos de tipo anafiláctico se han notificado con mayor frecuencia en tres de los 16 Estados miembros que han autorizado el producto, Bélgica, Francia e Italia. Además, en España, donde se han registrado aproximadamente la mitad de las ventas totales del producto en la UE, se han comunicado dos acontecimientos adversos hasta la fecha. En Francia, se estimó que la incidencia de acontecimientos de tipo anafiláctico notificados era del 0,177 % o de un animal afectado por cada 560 animales tratados. Entre el 1 de abril de 2010 y el 28 de febrero de 2011, se estimó que la incidencia global de acontecimientos adversos en la UE era de aproximadamente el 0,048 % (o «rara») y la mortalidad en torno al 0,0087 % (o «muy rara»).

El Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) señaló que los datos de farmacovigilancia (informes de acontecimientos adversos) indicaban una frecuencia variable de notificación de acontecimientos de tipo anafiláctico en la Unión Europea. El Comité consideró el posible papel de otros

factores contribuyentes en relación con los acontecimientos adversos notificados, como efectos relacionados con la calidad (de los lotes), efectos relacionados con los animales (por ejemplo, raza, sensibilidad según la edad); interacciones o factores geográficos. Se consideró la posible relación entre los acontecimientos adversos notificados y los posibles efectos relacionados con endotoxinas del producto. Sin embargo, la evaluación de los datos no permitió llegar a una conclusión definitiva sobre estas hipótesis. Tras la evaluación de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, se consideró que la información no era suficiente para conocer el mecanismo responsable de los acontecimientos de tipo anafiláctico tras la administración de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino, ni los posibles factores que pueden contribuir a esos acontecimientos.

El Comité examinó los estudios que se están realizando y se realizarán en el futuro con el apoyo del titular de la autorización de comercialización para investigar la posible relación entre HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino y los acontecimientos adversos de tipo anafiláctico. En un ensayo clínico se investigaron los posibles efectos de las vacunas contra el virus respiratorio sincitial bovino como un posible factor de predisposición a los acontecimientos adversos observados tras el empleo de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino. No obstante, el CVMP consideró que las circunstancias en las que se había realizado ese estudio y el limitado número de animales incluidos en él no permitían extraer conclusiones definitivas que explicaran el aumento de los acontecimientos de tipo anafiláctico observado en el campo, ni para recomendar medidas orientadas a la reducción del riesgo de tales acontecimientos. Un segundo estudio, en el que también se investiga la posible relación de las vacunas contra el virus respiratorio sincitial bovino como un factor de predisposición, no ha acabado aún y se espera conocer sus resultados a finales de julio de 2011. El CVMP consideró asimismo que el hincapié que hacía el titular de la autorización de comercialización en la investigación del papel de la infección por el virus sincitial respiratorio bovino o la vacunación contra este virus perseguía la exclusión de otros factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de acontecimientos adversos. Se recomendó que el titular de la autorización de comercialización siguiera investigando más a fondo todos esos posibles factores contribuyentes.

El Comité examinó las medidas propuestas por el titular de la autorización de comercialización para reducir al mínimo el riesgo de acontecimientos de tipo anafiláctico después de la administración del producto. Al no haberse identificado ninguna causa subyacente que explicara los acontecimientos adversos observados en ese momento, consideró que los cambios propuestos en el resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto eran insuficientes para reducir al mínimo el riesgo de acontecimientos de tipo anafiláctico tras la administración de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino en las condiciones de uso autorizadas. Aunque barajó la posible necesidad de una revisión del texto del RCP en el futuro para reflejar con mayor exactitud la frecuencia y la intensidad de los acontecimientos adversos notificados, no consideró que ese cambio fuera una medida adecuada para abordar la cuestión relativa a los acontecimientos de tipo anafiláctico. El Comité recordó que, desde marzo de 2011, el titular de la autorización de comercialización había suspendido voluntariamente la comercialización del producto en todos los Estados miembros de la UE afectados donde está autorizado el producto.

Aun reconociendo las limitaciones intrínsecas de los datos de farmacovigilancia y el reducido tamaño del estudio clínico realizado por el titular de la autorización de comercialización, tras examinar los datos disponibles el CVMP concluyó que los resultados antes mencionados proporcionan indicios de una asociación entre los acontecimientos de tipo anafiláctico observados y la administración de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino. No se conoce todavía el mecanismo responsable, ni los factores que pueden contribuir a esos acontecimientos. En la actualidad se está realizando un estudio de laboratorio, pero, no obstante, harán falta más investigaciones para determinar las causas subyacentes de los acontecimientos de tipo anafiláctico notificados.

3. Evaluación de la relación riesgo / beneficio

HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino es la única vacuna actualmente aprobada en la Unión Europea que combina los componentes activos *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*. Con ella se amplía el abanico de posibles opciones de vacunación. Se espera que tenga un efecto positivo en la salud y el bienestar de los rebaños al reducir los signos clínicos y las lesiones pulmonares causados por *Mannheimia haemolytica* serotipo A1 e *Histophilus somni* en bovino. Aunque se reconocen los beneficios de la vacuna contra la enfermedad respiratoria bovina para la salud y el bienestar de los animales, así como sus beneficios económicos, HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino no es una vacuna esencial para este tipo de ganado. En el mercado de la Unión Europea ya existen otros instrumentos de tratamiento y manejo que son válidos para controlar las enfermedades causadas por *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*.

Los principales riesgos asociados al producto están relacionados con los posibles acontecimientos de tipo anafiláctico que puedan aparecer en los animales tratados, algunos de los cuales han sido fatales. En Francia se calculó que la incidencia de acontecimientos de tipo anafiláctico notificados era del 0,177 %, o de 1 animal afectado por cada 560 animales tratados. Entre el 1 de abril de 2010 y el 28 de febrero de 2011, se estimó que la incidencia en toda la UE de acontecimientos adversos notificados desde que empezara a usarse el producto había sido del 0,048 % (o «rara») entre el 1 de abril de 2010 y el 28 de febrero de 2011 y la mortalidad, del 0,0087 % (o «muy rara»). La frecuencia de acontecimientos de tipo anafiláctico notificados desde que se inició la comercialización del producto aumentó notablemente a partir de octubre de 2010 en Bélgica, Francia e Italia, en comparación con otros Estados miembros afectados. Tras examinar los datos de seguridad posteriores a la autorización, no se aprecian indicios de que el producto entrañe un riesgo para el usuario, el consumidor o el medio ambiente.

Los datos evaluados indican una asociación entre la vacunación de bovinos con HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino y la aparición de acontecimientos de tipo anafiláctico, que ha aumentado recientemente en algunos Estados miembros de la UE. Hasta la fecha, se desconoce el mecanismo responsable de los acontecimientos observados, así como los factores que pueden contribuir a los mismos y que siguen siendo objeto de investigación. Como todavía no se han determinado las causas subyacentes, tampoco se han podido proponer medidas correctoras adecuadas para reducir al mínimo el riesgo de este tipo de acontecimientos adversos. El titular de la autorización de comercialización ha adoptado medidas cautelares y ha suspendido la comercialización del producto en la UE.

Puesto que de momento no se pueden adoptar medidas correctoras, tampoco se puede descartar que los acontecimientos adversos graves notificados en algunos Estados miembros puedan ocurrir en otros países que hasta la fecha no se han visto afectados. Se considera que el riesgo potencial de estos acontecimientos después de usar el producto es inaceptable en comparación con las ventajas que ofrece. El CVMP ha concluido que globalmente, en las condiciones de uso autorizadas, la relación riesgo/beneficio es desfavorable.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando

- que los acontecimientos adversos de tipo anafiláctico, algunos de ellos mortales, notificados desde que se inició la comercialización de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino indican una relación con el producto;
- que aún no se conoce la causa de los acontecimientos adversos observados y que, por tanto, no se ha podido proponer ninguna medida específica para asegurar que el producto se asocie a un riesgo inaceptable de acontecimientos de tipo anafiláctico, en ocasiones mortales, en las condiciones de uso autorizadas;
- que el CVMP ha llegado a la conclusión de que la relación riesgo/beneficio de HIPRABOVIS PNEUMOS emulsión inyectable para bovino es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas;

el CVMP, con arreglo al artículo 83, apartado 1, letra a, de la Directiva 2001/82/CE, ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos veterinarios que figuran en el Anexo I del dictamen del CVMP.

Condiciones para el levantamiento de la suspensión

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que el titular de la autorización de comercialización cumpla las siguientes condiciones:

El titular de la autorización de comercialización debe investigar la naturaleza cualitativa de los acontecimientos adversos observados; investigar los posibles factores que puedan explicar las diferencias regionales observadas en los acontecimientos adversos; y proponer medidas adecuadas que reduzcan el riesgo de aparición de tales acontecimientos con el fin de demostrar una relación riesgo/beneficio favorable del producto cuando se utiliza siguiendo las recomendaciones del resumen de las características del producto.