

ALLEGATO I

NOME, FORMA FARMACEUTICA, DOSAGGIO DEL PRODOTTO MEDICINALE, SPECIE ANIMALE, VIE DI SOMMINISTRAZIONE E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Austria	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Germania Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Sospensione iniettabile	Per una dose da 2 ml: 50 unità ELISA, che inducono $\geq 4,6 \log_2$ unità VN	Bovini	Iniezione intramuscolare. (I calendari vaccinali sono forniti nelle informazioni sul prodotto.)	Una dose = 2 ml
Belgio	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgio Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Bulgaria	Intervet Bulgaria EOOD 7, Iskarsko shoes blvd BG-1528 Sofia Bulgaria Tel: +359 (2) 970 1070 Fax: +359 (2) 971 0900	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Cipro	Medivet Suppliers Ltd 87c Aglandjias Avenue PO Box 20932 CY-1665 Nicosia Cipro Tel: +357 223 366 05 Fax: +357 223 366 07	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Repubblica ceca	Intervet s.r.o. Zlicin Business Centre Na Radosti 413 CZ-155 21 Prague 5 Repubblica ceca Tel: +420 (2) 333 440 25 Fax: +420 (2) 333 440 22	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Danimarca	Intervet Danmark AS PO Box 66 Literbuen 9 DK-2740 Skovlunde Danimarca Tel: +45 (44) 546 900 Fax: +45 (44) 531 955	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Estonia	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituania Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Francia	Intervet S.A. Rue Olivier de Serres Angers Technopole BP 17144 FR-49071 Beaucouzé Cedex Francia Tel: +33 (2) 412 283 83 Fax: +33 (2) 412 283 00	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Germania	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Germania Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD- MD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Grecia	Intervet Hellas S.A. 3, Papparigopoulou Street GR-152 32 Halandri Athens Grecia Tel: +30 (210) 689 0411 Fax: +30 (210) 683 2523	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Ungheria	Intervet Hungaria Kft. Budapest 1095 HU-Boráros tér. 7/2. 7.e.13 Ungheria Tel: +36 (1) 456 3090 Fax: +36 (1) 456 3099	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Irlanda	Intervet Ireland Ltd. Magna Drive Magna Business Park Citywest Road IR-Dublin 24 Irlanda Tel: +353 (1) 463 7330 Fax: +353 (1) 451 1906	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Italia	Intervet Italia S.r.l. Via W. Tobagi 7 IT-20068 Peschiera Borromeo – Milano Italia Tel: +39 (02) 516 861 Fax: +39 (02) 516 866 87	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Lettonia	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituania Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Lituania	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituania Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Lussemburgo	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Belgio Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Paesi Bassi	Intervet International B.V. Wim de Korverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer Paesi Bassi Tel: + 31 485 587 652 Fax: + 31 485 587 653	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Polonia	Intervet International BV Sp. z.o.o. Przedstawicielstwo w Polsce ul. Wybrzeze Gdynskie 6c PL-01-531 Warszawa Polonia Tel: +48 (22) 620 1147 Fax: +48 (22) 620 2935	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Portogallo	Intervet Portuguesa Ltd. Estrada Nacional 249, Km 14,2 PT-2725-397 Mem Martins Codes Portogallo Tel: +351 (21) 922 83 00 Fax: +351 (21) 920 22 31	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Slovacchia	Representative of Intervet in the Slovak Rep. Palarikova 16 SK-040 01 Kosice Repubblica slovacca Tel: +421 (55) 676 9405 Fax: +421 (55) 676 9873	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

Stato Membro	Richiedente o titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Modalità e via di somministrazione	Dose raccomandata
Slovenia	Intervet International Podružnica Krizna 10 SI-1000 Ljubljana Slovenia Tel: +386 (15) 417 567 Fax: +386 (15) 233 567	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Spagna	Laboratorios Intervet S.A. Poligono Industrial "El Montalva" Apartado 3006 ES-37080 Salamanca Spagna Tel: +34 (923) 190 345 Fax: +34 (923) 190 347	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra
Regno Unito	Intervet UK Ltd. Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ Regno Unito Tel: +44 (1908) 665 050 Fax: +44 (1908) 664 778	Bovilis BVD	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra	come sopra

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

1. Introduzione e antefatti

Bovilis BVD è stato autorizzato per la prima volta in Germania il 6 maggio 1998 (come Bovilis BVD-MD). La procedura iniziale di mutuo riconoscimento è terminata il 24 giugno 1999, data in cui altri 11 Stati membri hanno autorizzato il prodotto. La prima procedura di rinnovo dell'autorizzazione per il vaccino è terminata nel giugno 2004.

Successivamente, nel marzo 2006, Intervet ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per questo vaccino al termine di una procedura di mutuo riconoscimento con uso ripetuto per Danimarca, Polonia, Slovacchia e Slovenia. La Germania ha funto da Stato membro di riferimento. La domanda è stata presentata come domanda autonoma, in conformità con l'articolo 12, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE. La procedura è stata avviata il 13 marzo 2006.

Il giorno 90 della procedura di mutuo riconoscimento, ossia il 2 agosto 2006, la Danimarca si è dichiarata impossibilitata a concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto il prodotto presentava, a sua detta, un potenziale grave rischio per la salute animale. La questione è stata rinviata al gruppo di coordinamento delle procedure di mutuo riconoscimento e decentrate, CMD(v), per essere sottoposta a una procedura di 60 giorni ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche. La procedura è iniziata il 21 agosto 2006 ed è terminata il 20 ottobre 2006. Il giorno 60 di questa procedura, il CMD(v) non era riuscito a trovare un accordo sugli aspetti in merito ai quali la Danimarca continuava a mantenere i suoi timori. Di conseguenza, in data 31 ottobre 2006, la Germania ha riferito all'EMEA che il CMD(v) non aveva raggiunto un accordo sul prodotto medicinale Bovilis BVD. La questione è stata rinviata al CVMP ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE del Consiglio e successive modifiche.

La Danimarca è del parere che il regime di analisi proposto per dimostrare l'assenza di agenti estranei nel vaccino sia insufficiente per garantire che Bovilis BVD non interferisca con le campagne nazionali di eradicazione di talune zoonosi e che, pertanto, la valutazione del rapporto rischi/benefici per Bovilis BVD sia negativa e l'autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto porrebbe un grave rischio potenziale per la salute animale.

Nel corso della riunione del novembre 2006 il CVMP ha avviato una procedura di deferimento per Bovilis BVD ai sensi dell'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio doveva fornire tutti i dati necessari per provare un rapporto rischi/benefici positivo per l'animale da trattare.

2. Discussione

I benefici del vaccino Bovilis BVD sono riconosciuti. Il rischio di contaminazione accidentale con i virus dell'afta epizootica (FMDV), della rinotracheite infettiva bovina (IBRV), della leucemia bovina (BLV) e della febbre catarrale (BTV) è ritenuto basso; di conseguenza, è considerato basso anche il rischio di sieroconversione rispetto agli agenti elencati.

Anche se le conseguenze di una sieroconversione accidentale contro gli agenti estranei sopra elencati comprometterebbero lo stato di salute animale di un paese indenne dalle quattro zoonosi specificate, la valutazione del rapporto rischi/benefici rimane comunque positiva, alla luce del basso rischio di contaminazione del prodotto.

Vale la pena notare che la prima autorizzazione all'immissione in commercio per Bovilis BVD valida su tutto il territorio dell'Unione europea è stata concessa nel 1998 e che il vaccino è attualmente utilizzato in 14 Stati membri dell'UE. Il vaccino viene usato da molti anni, senza che siano state segnalate reazioni avverse associate al suo impiego.

C'è sempre un piccolo rischio di contaminazione da agenti estranei da una serie di fonti. I fattori che determinano la sicurezza di un prodotto sono le misure applicate nel corso della produzione e le procedure di controllo. Per quanto riguarda il beneficio potenziale o di altro genere derivante dalla realizzazione di ulteriori esami, è noto che l'efficacia dell'analisi dei lotti finali nel rivelare i difetti di un prodotto è altamente variabile e dipende dal tipo di difetto; è noto inoltre che è preferibile garantire la qualità nell'intero processo anziché affidarsi esclusivamente all'analisi del prodotto finale. Non vi sono argomentazioni scientifiche che stabiliscono in che modo una serie di analisi aggiuntive potrebbe ridurre al minimo il rischio di una possibile sieroconversione indotta dal vaccino. È noto, al contrario, che è necessario esaminare quantità estremamente elevate di campioni per individuare un basso grado di difetti. Considerando tutte le misure adottate, è estremamente improbabile, in primo luogo, che si verifichi una contaminazione di Bovilis BVD e, in secondo luogo, che tale contaminazione induca una sieroconversione, anche in un numero limitato di animali vaccinati. La probabilità che tale contaminazione venga individuata con il test proposto dall'Agenzia danese per i medicinali è ancora più remota. Il valore aggiunto di una seconda analisi per questo aspetto nei vaccini virali inattivati è dunque estremamente scarso.

Sulla base degli attuali requisiti e delle importanti salvaguardie (per esempio, le buone prassi di fabbricazione), il CVMP conclude che il richiedente ha preso misure adeguate per garantire la qualità e la sicurezza di Bovilis BVD.

3. Conclusioni e raccomandazioni

Poiché la probabilità di contaminazione del vaccino Bovilis BVD, e la conseguente probabilità di sieroconversione da parte di tali contaminanti, è estremamente bassa, il vantaggio dell'esecuzione di ulteriori analisi sul prodotto finale per gli agenti estranei (metodo sierologico) è considerato trascurabile.

L'analisi aggiuntiva (che richiede l'uso di animali) rappresenterebbe quindi una misura sproporzionata rispetto agli effetti positivi che possono essere ottenuti con questo vaccino.

Pertanto, il requisito dell'analisi proposto dalla Danimarca è considerato ingiustificato.

Il virus dell'afta epizootica è praticamente sconosciuto nell'Europa occidentale, mentre la febbre catarrale, nonostante il recente cambiamento dello status quo, non è comunque ubiquitaria o endemica nella maggior parte dell'Unione europea, ragion per cui i rischi pratici per questi 2 agenti dovrebbero essere minori. I virus BLV e IBRV sono più ubiquitari, ma la maggioranza degli Stati membri ha accettato come adeguate per garantire un rischio trascurabile le misure riassunte di seguito.

In generale, l'assenza di agenti estranei nei vaccini può essere garantita da:

1. la conformità alle buone prassi di fabbricazione del sistema produttivo;
2. le analisi per la ricerca di agenti estranei nelle materie prime;
3. le analisi per la ricerca di agenti estranei nei lotti di prodotto finito, se del caso.

La produzione e le analisi del vaccino Bovilis BVD sono conformi ai requisiti pertinenti della direttiva 2001/82/CE, alle linee guida dell'UE in materia e alle relative monografie della Farmacopea europea.

In conclusione, il CVMP è del parere che:

- la produzione del vaccino Bovilis BVD sia conforme ai requisiti di buona prassi di fabbricazione;
- le analisi per la ricerca di agenti estranei nelle materie prime vengano effettuate conformemente ai requisiti pertinenti;
- le analisi per la ricerca di agenti estranei nei lotti finiti di Bovilis BVD per FMDV, BLV, BTV e IBRV non siano necessarie nelle monografie pertinenti.

Pertanto, il requisito ulteriore richiesto della ricerca di agenti estranei non è scientificamente giustificato per Bovilis BVD.

Il CVMP ha notato le incoerenze (in termini di analisi per la ricerca di agenti estranei) presenti nelle monografie della Farmacopea europea per quanto riguarda i vaccini inattivati per bovini e ha scritto alla Direzione europea per la qualità dei farmaci (EDQM) chiedendo di porvi rimedio.

Il CVMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per Bovilis BVD è favorevole.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni definitive prodotte durante la procedura del gruppo di coordinamento.