

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, del dosaggio del medicinale veterinario, della specie animale e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE / AEA	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Austria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Belgio	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Repubblica Ceca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Danimarca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età

Stato membro UE / AEA	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Francia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Germania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Grecia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Ungheria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età

Stato membro UE / AEA	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Irlanda	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Italia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Polonia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Portogallo	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età

Stato membro UE / AEA	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale
Repubblica Slovacca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Spagna	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Paesi Bassi	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età
Regno Unito	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPAGNA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotipo A sierotipo A1, sospensione acellulare inattivata contenente leucotoxoidi della Farmacopea europea <i>Histophilus somni</i> inattivato, ceppo Bailie	Emulsione iniettabile	Bovini a partire da due mesi di età

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIONE INIETTABILE PER BOVINI E DENOMINAZIONI ASSOCIATE

1. Introduzione

L'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS è un vaccino inattivato per la riduzione delle lesioni polmonari e dei segni clinici causati da *Mannheimia haemolytica*, sierotipo A1 e *Histophilus somni* nei vitelli a partire da due mesi di età.

Dall'ottobre 2010 il numero di segnalazioni di eventi assimilabili alle reazioni anafilattiche, alcuni dei quali fatali, è aumentato (da 12 a 24), in particolare in quattro dei 16 Stati membri dell'Unione europea (UE) nei quali il prodotto è autorizzato. Tali segnalazioni hanno destato preoccupazioni sulla potenziale correlazione con la somministrazione dell'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS. Anche se non era chiaro se tali eventi fossero delle "vere" reazioni anafilattiche o ne avessero le sembianze a causa dei segni clinici simili dovuti a eventi anafilattoidi o endotossinici, l'espressione "di tipo anafilattico" è utilizzata nel prosieguo per descrivere gli eventi avversi segnalati. Il numero più elevato di eventi avversi è stato segnalato in Francia. Dopo la prima immissione in commercio in Francia nel 2009, la frequenza stimata di eventi avversi in relazione alla quantità di prodotto venduto era di circa un animale affetto su 860 capi trattati (nove eventi avversi segnalati, riguardanti 69 animali affetti, 18 dei quali sono morti). Dopo aver valutato gli eventi avversi, le autorità competenti francesi, ritenendo negativo il rapporto rischi/benefici del prodotto, hanno deciso di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio in Francia come misura precauzionale fino all'identificazione della causa di tali eventi e alla conseguente implementazione di misure correttive adeguate.

Nel marzo del 2010 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sospeso volontariamente la vendita del prodotto, inizialmente in Francia e successivamente in tutti gli altri Stati membri UE coinvolti. Le autorizzazioni all'immissione in commercio in Spagna e Italia sono state sospese dalle autorità nazionali competenti rispettivamente l'11 e il 20 aprile 2011.

2. Analisi dei dati disponibili

Gli eventi avversi assimilabili a reazioni di tipo anafilattico, alcuni dei quali sono risultati fatali, sono stati segnalati in quattro Stati membri dell'UE. A oggi non sono stati segnalati eventi avversi negli altri 12 Stati membri interessati. La frequenza degli eventi varia nei diversi paesi e non sembra riflettere in maniera diretta la quantità di prodotto venduto. Gli eventi avversi di tipo anafilattico sono stati segnalati con maggiore frequenza in tre dei 16 Stati membri in cui il prodotto è autorizzato: Belgio, Francia e Italia. Inoltre in Spagna (dove si registra circa la metà delle vendite complessive dell'UE) a oggi sono stati segnalati due eventi avversi. In Francia l'incidenza stimata degli eventi di tipo anafilattico è dello 0,177% (un animale affetto su 560 capi trattati). Tra il 1° aprile 2010 e il 28 febbraio 2011, l'incidenza complessiva stimata di eventi avversi in UE è stata dello 0,048% ("rara") mentre l'incidenza stimata di eventi con esito fatale è stata dello 0,0087% ("molto rara").

Il Comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ha ritenuto che i dati di farmacovigilanza (segnalazioni di eventi avversi) indicassero che la frequenza delle reazioni di tipo anafilattico fosse variabile all'interno dell'UE. Il comitato ha considerato il possibile ruolo di ulteriori fattori concorrenti in relazione agli eventi avversi segnalati: effetti legati alla qualità dei lotti, agli animali (ad es. razza, età), interazioni e/o fattori geografici. È stata considerata la potenziale relazione tra gli eventi avversi segnalati e i possibili effetti endotossinici associati al prodotto. Tuttavia, in base ai dati valutati, non è stato

possibile trarre una conclusione definitiva relativa a queste ipotesi. In base ai dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono state ritenute insufficienti le informazioni per identificare il meccanismo sottostante gli eventi di tipo anafilattico in seguito a somministrazione dell'emulsione iniettabile HIPRABOVIS PNEUMOS, o i potenziali fattori in grado di contribuire a tali eventi.

Il comitato ha esaminato gli studi in corso e pianificati promossi dal titolare dell'autorizzazione dell'immissione in commercio per indagare sulla potenziale relazione tra l'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS e gli eventi avversi di tipo anafilattico. Una sperimentazione clinica ha analizzato il potenziale ruolo dei vaccini per il virus respiratorio sinciziale bovino come fattori di predisposizione agli eventi avversi dopo la somministrazione dell'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS. Le condizioni in cui è stato condotto lo studio e il limitato numero di animali arruolati sono stati ritenuti insufficienti per trarre conclusioni definitive in grado di spiegare l'aumento di eventi di tipo anafilattico osservati sul campo o di raccomandare misure per ridurre il rischio di tali eventi. I risultati di un secondo studio in corso, anch'esso sul potenziale ruolo dei vaccini per il virus respiratorio sinciziale bovino come fattori di predisposizione, sono attesi per la fine di luglio 2011. Il rilievo che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha conferito all'analisi del ruolo svolto dall'infezione o dalla vaccinazione contro il virus respiratorio sinciziale bovino è stata ritenuta finalizzata ad escludere altri possibili fattori di rischio che potrebbero contribuire agli eventi avversi. È stato raccomandato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di effettuare ulteriori indagini per esaminare tutti i potenziali fattori concomitanti.

Il comitato ha preso in considerazione le misure proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ridurre il rischio di eventi di tipo anafilattico in seguito alla somministrazione del prodotto. Non essendo ancora stata identificata la causa alla base degli eventi avversi osservati, le modifiche proposte al riassunto delle caratteristiche (SPC) e alla documentazione sul prodotto nel complesso sono state considerate insufficienti per ridurre il rischio di eventi di tipo anafilattico in seguito alla somministrazione dell'emulsione iniettabile HIPRABOVIS PNEUMOS in condizioni d'impiego autorizzate. Anche se è stato ritenuto che in futuro potrebbe essere utile modificare l'SPC per riflettere in maniera più accurata la frequenza e la gravità degli eventi avversi segnalati, tale modifica non è stata considerata una misura adeguata per affrontare il problema relativo agli eventi di tipo anafilattico. È stato osservato che nel marzo del 2010 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sospeso volontariamente la vendita del prodotto in tutti gli Stati membri UE in cui il medicinale è autorizzato.

Pur riconoscendo i limiti dei dati di farmacovigilanza e l'esiguità degli studi clinici condotti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP, dopo aver valutato i dati disponibili, ha concluso che i riscontri illustrati in precedenza suggeriscono una potenziale correlazione tra gli eventi di tipo anafilattico segnalati e la somministrazione dell'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS. Il meccanismo sottostante e i potenziali fattori concomitanti associati agli eventi devono ancora essere chiariti. Attualmente è in corso uno studio di laboratorio, ma saranno necessarie anche ulteriori indagini per determinare le cause scatenanti degli eventi di tipo anafilattico segnalati.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

L'emulsione iniettabile per bovini HIPRABOVIS PNEUMOS è l'unico vaccino attualmente autorizzato nell'UE contenente la combinazione di principi attivi *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*. Aumenta le opzioni di vaccinazione disponibili. La salute e il benessere degli allevamenti possono trarre beneficio dal vaccino grazie alla riduzione dei segni clinici e delle lesioni polmonari causati da *Mannheimia haemolytica*, sierotipo A1 e *Histophilus somni* nei bovini. Anche se i vantaggi economici e sanitari della vaccinazione contro la sindrome respiratoria bovina sono noti, l'emulsione iniettabile

HIPRABOVIS PNEUMOS non è un vaccino essenziale per i bovini. Nel mercato UE esistono validi strumenti terapeutici e di gestione alternativi per controllare le malattie causate da *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*.

I principali rischi associati al prodotto sono relativi ai potenziali eventi di tipo anafilattico negli animali trattati, alcuni dei quali sono risultati fatali. In Francia l'incidenza stimata degli eventi di tipo anafilattico è dello 0,177% (un animale affetto su 560 capi trattati). Tra il 1 aprile 2010 e il 28 febbraio 2011, in UE l'incidenza complessiva stimata di eventi avversi dopo la somministrazione del prodotto è stata dello 0,048% ("rara") mentre l'incidenza stimata di eventi con esito fatale è stata dello 0,0087% ("molto rara"). A partire dal mese di ottobre del 2010, la frequenza degli eventi di tipo anafilattico segnalati dopo la somministrazione del prodotto è aumentata notevolmente in Belgio, Francia e Italia rispetto agli altri Stati membri interessati. In base ai dati post-autorizzazione relativi alla sicurezza, non ci sono prove del fatto che il prodotto rappresenti un rischio per l'utilizzatore, il consumatore o l'ambiente.

I dati presi in esame indicano un'associazione tra la vaccinazione dei bovini con HIPRABOVIS PNEUMOS e gli eventi di tipo anafilattico, che recentemente sono aumentati in alcuni Stati membri UE. Il meccanismo sottostante e i potenziali fattori concomitanti associati agli eventi al momento sono ancora sconosciuti e costituiscono l'obiettivo delle ricerche in corso. Poiché non sono ancora state determinate le cause alla base degli eventi avversi, non è stato possibile identificare le misure correttive appropriate per ridurre il rischio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha messo in atto misure cautelative per sospendere le vendite del prodotto nell'UE.

Poiché al momento non è possibile implementare nessuna misura correttiva, non si può escludere che i gravi eventi avversi segnalati in alcuni Stati membri potrebbero anche verificarsi in altri paesi che finora ne sono risultati immuni. Il potenziale rischio di tali eventi in seguito alla somministrazione del prodotto non è stato ritenuto accettabile rispetto ai benefici offerti. Il CVMP ha concluso che alle condizioni d'impiego autorizzate il rapporto rischi/benefici del prodotto è sfavorevole.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- Gli eventi di tipo anafilattico, alcuni dei quali fatali, segnalati dopo la somministrazione dell'emulsione iniettabile HIPRABOVIS PNEUMOS indicano un'associazione con il prodotto;
- la causa alla base degli eventi avversi deve essere ancora determinata e di conseguenza non è stato possibile raccomandare misure specifiche per avere la certezza che il prodotto non sia associato a un rischio inaccettabile di eventi di tipo anafilattico, alcuni dei quali fatali, alle condizioni d'impiego autorizzate;
- il CVMP ha concluso che alle condizioni d'impiego autorizzate il rapporto rischi/benefici di HIPRABOVIS PNEUMOS emulsione iniettabile per bovini è sfavorevole.

Pertanto, in conformità dell'articolo 83, paragrafo 1, lettera a) della direttiva 2001/82/CE, il CVMP raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti veterinari indicati nell'Allegato I del parere del CVMP.

Condizioni per l'annullamento della sospensione

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio adempia alle seguenti condizioni:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve esaminare la natura qualitativa degli eventi avversi osservati; studiare i potenziali fattori che possano spiegare le differenze regionali osservate in relazione agli eventi avversi; proporre misure appropriate per ridurre il rischio di tali eventi avversi al fine di dimostrare un rapporto rischi/benefici favorevole per il prodotto, utilizzato secondo le raccomandazioni del riassunto delle caratteristiche.