

ANEXO I

**DENOMINAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA, CONCENTRAÇÃO DO MEDICAMENTO,
ESPÉCIES-ALVO, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Áustria	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Alemanha Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	Suspensão injectável	Por dose de 2 ml: 50 unidades ELISA, induzindo $\geq 4,6 \log_2$ unidades VN	Bovinos	Injecção intramuscular. (Programas de imunização fornecidos na informação sobre o produto.)	Uma dose = 2 ml
Bélgica	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Bélgica Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Bulgária	Intervet Bulgaria EOOD 7, Iskarsko shoes blvd BG-1528 Sofia Bulgária Tel: +359 (2) 970 1070 Fax: +359 (2) 971 0900	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Chipre	Medivet Suppliers Ltd 87c Aglandjias Avenue PO Box 20932 CY-1665 Nicosia Chipre Tel: +357 223 366 05 Fax: +357 223 366 07	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
República Checa	Intervet s.r.o. Zlicin Business Centre Na Radosti 413 CZ-155 21 Praga 5 República Checa Tel: +420 (2) 333 440 25 Fax: +420 (2) 333 440 22	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Dinamarca	Intervet Danmark AS PO Box 66 Literbuen 9 DK-2740 Skovlunde Dinamarca Tel: +45 (44) 546 900 Fax: +45 (44) 531 955	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Estónia	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituânia Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
França	Intervet S.A. Rue Olivier de Serres Angers Technopole BP 17144 FR-49071 Beaucouzé Cedex França Tel: +33 (2) 412 283 83 Fax: +33 (2) 412 283 00	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Alemanha	Intervet Deutschland GmbH Feldstrasse 1a DE-85716 Unterschleissheim Alemanha Tel: +49 (89) 310 062 59 Fax: +49 (89) 310 03 27	Bovilis BVD-MD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Grécia	Intervet Hellas S.A. 3, Paparigopoulou Street GR-152 32 Halandri Atenas Grécia Tel: +30 (210) 689 0411 Fax: +30 (210) 683 2523	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Hungria	Intervet Hungaria Kft. Budapeste 1095 HU-Boráros tér. 7/2. 7.e.13 Hungria Tel: +36 (1) 456 3090 Fax: +36 (1) 456 3099	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
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	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Itália	Intervet Italia S.r.l. Via W. Tobagi 7 IT-20068 Peschiera Borromeo – Milão Itália Tel: +39 (02) 516 861 Fax: +39 (02) 516 866 87	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Letónia	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituânia Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Lituânia	Intervet Baltic States Vasario 16-osios 9-6A LT-Kauna 3000 Lituânia Tel: +370 373 216 60 Fax: +370 372 012 93	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Luxemburgo	Intervet Belgium Bedrijvenlaan 7 B-2800 Mechelen Bélgica Tel: +32 (15) 436 728 Fax: +32 (15) 436 733	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Países Baixos	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 NL-5831 AN Boxmeer Países Baixos Tel: + 31 485 587 652 Fax: + 31 485 587 653	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Polónia	Intervet International BV Sp. z.o.o. Przedstawicielstwo w Polsce ul. Wybrzeze Gdynskie 6c PL-01-531 Varsóvia Polónia Tel: +48 (22) 620 1147 Fax: +48 (22) 620 2935	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Portugal	Intervet Portuguesa Ltd. Estrada Nacional 249, Km 14,2 PT-2725-397 Mem Martins Codex Portugal Tel: +351 (21) 922 83 00 Fax: +351 (21) 920 22 31	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Eslováquia	Representante da Intervet na Eslováquia Palarikova 16 SK-040 01 Kosice Eslováquia Tel: +421 (55) 676 9405 Fax: +421 (55) 676 9873	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

Estado-Membro	Requerente ou titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia do medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Espécies-alvo	Frequência e via de administração	Dose recomendada
Eslovénia	Intervet International Podružnica Krizna 10 SI-1000 Ljubljana Eslovénia Tel: +386 (15) 417 567 Fax: +386 (15) 233 567	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Espanha	Laboratorios Intervet S.A. Poligono Industrial “El Montalva” Apartado 3006 ES-37080 Salamanca Espanha Tel: +34 (923) 190 345 Fax: +34 (923) 190 347	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima
Reino Unido	Intervet UK Ltd. Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ Reino Unido Tel: +44 (1908) 665 050 Fax: +44 (1908) 664 778	Bovilis BVD	em cima	em cima	em cima	em cima	em cima

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

1. Introdução e antecedentes

O Bovilis BVD foi autorizado pela primeira vez na Alemanha, em 6 de Maio de 1998 (como Bovilis BVD-MD). O procedimento de Reconhecimento Mútuo inicial terminou em 24 de Junho de 1999, tendo o medicamento sido autorizado noutros 11 Estados-Membros. O primeiro procedimento de renovação da vacina terminou em Junho de 2004.

Em Março de 2006, a Intervet apresentou um pedido de Autorização de Introdução no Mercado para esta vacina na Dinamarca, Polónia, Eslováquia e Eslovénia, na sequência da utilização repetida do procedimento de reconhecimento mútuo, com a Alemanha como Estado-Membro de referência. O pedido foi submetido ao abrigo do n.º 3 do artigo 12.º da Directiva 2001/82/CE na qualidade de pedido independente. O procedimento teve início em 13 de Março de 2006.

No dia 90 do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), 2 de Agosto de 2006, a Dinamarca não concordou com a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado por considerar que o produto representava um risco potencial grave para a saúde animal. A questão foi remetida para o Grupo de Coordenação do Reconhecimento Mútuo e os Procedimentos Descentralizados – Medicamentos para uso veterinário, CMD(v), para um procedimento de 60 dias nos termos do disposto no n.º 1 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE com a última redacção que lhe foi dada. Este procedimento teve início em 21 de Agosto de 2006 e terminou em 20 de Outubro de 2006. Ao dia 60, o CMD(v) não havia chegado a um consenso, e a Dinamarca mantinha a sua posição. Em consequência, em 31 de Outubro de 2006, a Alemanha notificou a EMEA de que o CMD(v) não tinha chegado a acordo relativamente ao Bovilis BVD. Ao abrigo do disposto no n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, a questão foi remetida ao CVMP.

A Dinamarca considera que o regime de testes proposto para demonstrar a ausência de agentes externos é insuficiente para assegurar que o Bovilis BVD não possa interferir com as suas campanhas nacionais de erradicação de determinadas doenças animais e que, desta forma, o perfil de benefício-risco do Bovilis BVD é negativo e a autorização do produto representaria um risco potencial grave para a saúde animal.

Na sua reunião de Novembro de 2006, o CVMP iniciou um procedimento de consulta previsto no n.º 4 do artigo 33.º da Directiva 2001/82/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao Bovilis BVD. O titular da Autorização de Introdução no Mercado deveria fornecer todos os dados de suporte para justificar um perfil de benefício-risco positivo para o animal tratado.

2. Discussão

Os benefícios da vacina Bovilis BVD são aceites. Conclui-se que o risco de contaminação acidental com VFA (vírus da febre aftosa), VRIB (vírus da rinotraqueíte bovina infecciosa), VLB (vírus da leucose bovina) e VFC (vírus da febre catarral) é reduzido; em consequência, conclui-se igualmente que o risco de seroconversão contra os agentes indicados é baixo.

Apesar de as consequências de uma seroconversão acidental contra os agentes externos serem prejudiciais para o estatuto sanitário animal de um país isento das quatro doenças especificadas, o perfil de benefício-risco permanece positivo devido ao risco baixo de contaminação do produto.

É de notar que a primeira Autorização de Introdução no Mercado de Bovilis BVD foi concedida em 1998, e que a vacina está actualmente autorizada em 14 Estados Membros da UE. Existem muitos anos de experiência do uso desta vacina e não existem reacções adversas conhecidas associadas à mesma.

Há sempre um risco reduzido de contaminação por um agente externo a partir de uma diversidade de fontes. Os factores que determinam a segurança de um produto são as medidas aplicadas na sua produção e os respectivos procedimentos de controlo. No que respeita ao benefício potencial ou outros aspectos da realização de testes adicionais, sabe-se que a eficiência de testes nos lotes finais na detecção de defeitos é fortemente variável e depende do tipo de defeito, sendo preferível introduzir qualidade no processo total em vez de confiar nos testes do produto final. Não existem argumentos científicos disponíveis respeitantes a como testes adicionais minimizariam o risco de uma possível seroconversão induzida pela vacina. Pelo contrário, sabe-se que seria necessário testar números extremamente elevados de amostras para detectar um nível baixo de defeitos. Tendo em consideração todas as medidas implementadas, é muito pouco provável a ocorrência de qualquer contaminação do Bovilis BVD, em primeiro lugar e, em segundo, que essa contaminação conduzisse a uma seroconversão, mesmo num número reduzido de animais vacinados. A probabilidade de que qualquer uma dessas contaminações fosse identificada no teste proposto pela entidade reguladora dos medicamentos dinamarquesa é ainda mais reduzida. O valor acrescentado da implementação de testes adicionais em vacinas de vírus inactivados é extremamente baixo.

Com base nos requisitos actuais e nas medidas de salvaguarda relevantes (p. ex. BPF), o CVMP conclui que o Requerente tomou as medidas adequadas para garantir a qualidade e a segurança do Bovilis BVD.

3. Conclusões e recomendações

Visto que a probabilidade de uma contaminação da vacina Bovilis BVD, bem como a probabilidade subsequente de seroconversão destes contaminantes, serem extremamente baixas, a vantagem da realização de testes adicionais ao produto final para detecção de agentes externos (método serológico) é considerada negligenciável.

Os testes adicionais (que implicam a utilização de animais) constituíram uma medida desproporcionada relativamente aos efeitos positivos que podem ser obtidos com esta vacina.

Desta forma, o requisito dinamarquês de realização de testes não se considera justificado.

O vírus da febre aftosa é virtualmente exótico na Europa Ocidental e a febre catarral, apesar de uma alteração recente de estatuto, não é ubíqua nem endémica na maioria dos países da UE, de modo que os riscos práticos relativamente a estes dois agentes deverá ser mais baixo. Os vírus da leucose bovina e da rinotraqueíte bovina infecciosa são mais ubíquos, mas as medidas resumidas em baixo têm sido geralmente aceites na maioria dos Estados-Membros como sendo adequadas para assegurar um risco negligenciável.

Em geral, a ausência de agentes externos nas vacinas pode ser assegurada por:

1. Adesão às BPF do sistema de produção
2. Teste de agentes externos da matéria-prima
3. Testes de agentes externos de lotes do produto acabado, se necessários.

A produção e os testes da vacina Bovilis BVD estão em conformidade com os requisitos relevantes da Directiva 2001/82/CE, com as linhas de orientação relevantes da UE e com as monografias relevantes da Farmacopeia Europeia.

Como conclusão, O CVMP considera que:

- a produção da vacina Bovilis BVD está em conformidade com os requisitos das BPF
- os testes de agentes extenos da matéria-prima são efectuados de acordo com os requisitos relevantes

- os testes de agentes externos dos lotes acabados de Bovilis BVD relativamente a vírus de VFA, VLB, VFC e VRIB não são requeridos nas monografias relevantes.

Desta forma, o requisito de testes adicionais para detecção dos agentes externos especificados não tem justificação científica no caso do Bovilis BVD.

O CVMP notou incoerências (no que respeita a testes de agentes externos) nas monografias da Farmacopeia Europeia relativamente a vacinas de vírus inactivados para bovinos e contactou a EDQM pedindo que analisasse esta questão.

O CVMP concluiu que o perfil de benefício-risco do Bovilis BVD é favorável.

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo válidos são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.