

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo e titulares das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Áustria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Bélgica	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
República Checa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Dinamarca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
França	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade

Estado-Membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Alemanha	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Grécia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Hungria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Irlanda	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Itália	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade

Estado-Membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Polónia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injecção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injecção para bovinos	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injecção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Eslováquia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injecção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Espanha	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injecção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade
Países Baixos	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injecção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade

Estado-Membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo
Reino Unido	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda La Selva 135 17170 Amer (Girona) ESPANHA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	Serótipo A1 do Biótipo A da <i>Mannheimia haemolytica</i> , suspensão acelular inactivada contendo leucotoxóide Farm. Eur. Estirpe Bailie inactivada da <i>Histophilus somni</i>	Emulsão para injeção	Bovinos a partir dos 2 meses de idade

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSÃO PARA INJEÇÃO PARA BOVINOS E NOMES ASSOCIADOS

1. Introdução

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos é uma vacina inactivada para a redução dos sinais clínicos e lesões pulmonares causados pelo serótipo A1 da *Mannheimia haemolytica* e pela *Histophilus somni* em bovinos a partir dos 2 meses de idade.

Desde Outubro de 2010, o número de notificações que se assemelham a acontecimentos anafilácticos, alguns dos quais fatais, tem vindo a aumentar (de 12 para 24), de forma mais marcada em quatro dos 16 Estados-Membros da União Europeia (UE) onde o medicamento foi autorizado. Estas notificações geraram uma preocupação relativamente à potencial associação com a utilização de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos. Apesar de não ter sido claro se tais acontecimentos representavam reacções anafilácticas “genuínas” ou se eram o resultado de sinais clínicos semelhantes causados por eventos anafilactóides ou relacionados com as endotoxinas, o termo “tipo anafiláctico” é doravante utilizado para descrever os acontecimentos adversos notificados. O maior número de acontecimentos adversos foi notificado em França. Na sequência da introdução inicial no mercado em França, em 2009, estimou-se que a frequência dos acontecimentos adversos notificados em relação à quantidade de medicamento vendido era aproximadamente de um animal afectado por cada 860 animais tratados (nove notificações de acontecimentos adversos envolvendo 69 animais afectados, 18 dos quais acabaram por morrer). Após uma avaliação dos acontecimentos adversos, as autoridades competentes de França consideraram que a relação risco-benefício do medicamento não era favorável e suspenderam a Autorização de Introdução no Mercado em França como medida de precaução, até ser possível identificar a causa dos acontecimentos adversos e implementar medidas de correcção.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado suspendeu voluntariamente as vendas do medicamento em Março de 2011, inicialmente em França e subsequentemente em todos os outros Estados-Membros da UE envolvidos. As Autorizações de Introdução no Mercado em Espanha e em Itália foram suspensas pelas autoridades nacionais competentes a 11 e a 20 de Abril de 2011, respectivamente.

2. Discussão dos dados disponíveis

Os acontecimentos adversos referentes a reacções do tipo anafiláctico, alguns dos quais foram fatais, foram notificados em quatro Estados-Membros da UE. Até à data, não foram notificados acontecimentos adversos nos restantes 12 Estados-Membros envolvidos. A frequência dos acontecimentos notificados varia de um Estado-Membro para outro e, aparentemente, não reflecte directamente a quantidade de medicamento vendido. Os acontecimentos adversos do tipo anafiláctico têm sido notificados com mais frequência em três dos 16 Estados-Membros onde o medicamento está autorizado, Bélgica, França e Itália. Além disso, em Espanha, onde se registou aproximadamente metade do total de vendas do medicamento na UE, foram notificados até à data dois acontecimentos adversos. Em França, a incidência notificada dos acontecimentos do tipo anafiláctico foi estimada como correspondendo a 0,177 %, ou seja, 1 animal afectado por cada 560 animais tratados. Entre 1 de Abril de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011, a incidência global dos acontecimentos adversos na UE foi estimada em aproximadamente 0,048 % (ou “raros”) e a incidência das mortes foi estimada em aproximadamente 0,0087 % (ou “muito raros”).

O Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) considerou que os dados de farmacovigilância (notificações de acontecimentos adversos) indicavam que a frequência dos acontecimentos notificados relativos a reacções do tipo anafiláctico variavam na UE. O Comité considerou o possível papel desempenhado por factores adicionais que possam contribuir para os acontecimentos adversos notificados, como efeitos relacionados com a qualidade (lote), efeitos relacionados com os animais (por exemplo, raça e sensibilidade etária), interacções e/ou factores geográficos. Foi considerada a potencial relação entre os acontecimentos adversos notificados e os possíveis efeitos de endotoxina associados ao medicamento. Contudo, com base nos dados avaliados, não foi possível chegar a uma conclusão definitiva relativamente a estas hipóteses. Na sequência da avaliação dos dados apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, considerou-se que a informação era insuficiente para identificar o mecanismo subjacente aos acontecimentos do tipo anafiláctico observados após a administração de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos, ou potenciais factores que poderiam contribuir para tais acontecimentos.

O Comité reviu os estudos em curso e planeados suportados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado concebidos para estudar a potencial relação entre HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos e os acontecimentos adversos do tipo anafiláctico. Um ensaio clínico analisou o potencial papel desempenhado pelas vacinas contra o vírus sincicial respiratório bovino enquanto potencial factor de predisposição para os acontecimentos adversos após a utilização de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos. Considerou-se que as condições em que o estudo foi realizado e o número limitado de animais inscritos eram insuficientes para se chegar a conclusões definitivas que explicassem o aumento dos acontecimentos do tipo anafiláctico observado no terreno ou para recomendar medidas para a redução do risco de tais acontecimentos. Um segundo estudo, que também analisou o potencial papel desempenhado pelas vacinas contra o vírus sincicial respiratório bovino enquanto potencial factor de predisposição, está em curso e os resultados são esperados para finais de Julho de 2011. O titular da Autorização de Introdução no Mercado centrou-se no estudo do papel desempenhado pela vacinação ou infecção pelo vírus sincicial respiratório bovino, a ponto de excluir outros possíveis factores de risco que podem contribuir para os acontecimentos adversos. Aconselhou-se ao titular da Autorização de Introdução no Mercado o estudo adicional de todos os factores que possam contribuir para os referidos acontecimentos.

O Comité teve em consideração as medidas propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado para mitigar o risco dos acontecimentos do tipo anafiláctico após a utilização do medicamento. Na ausência de uma causa subjacente identificada para os acontecimentos adversos observados na altura, as alterações propostas ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) e à literatura do medicamento foram, de um modo geral, consideradas insuficientes para minimizar o risco de acontecimentos do tipo anafiláctico após a administração de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos, de acordo com as condições de utilização autorizadas. Embora se tenha considerado que poderá ser útil rever o texto do RCM no futuro, de modo a reflectir com maior exactidão a frequência e gravidade dos acontecimentos adversos notificados, uma tal alteração não foi vista como uma medida adequada para abordar a questão relacionada com os acontecimentos do tipo anafiláctico. Foi notado que, desde Março de 2011, o titular da Autorização de Introdução no Mercado suspendeu voluntariamente as vendas do medicamento em todos os Estados-Membros da UE envolvidos onde o medicamento está autorizado.

Ainda que reconhecendo as limitações inerentes dos dados de farmacovigilância e o tamanho limitado do estudo clínico realizado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, após avaliar os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os achados supra-indicados fornecem evidência que aponta para uma associação entre os acontecimentos do tipo anafiláctico observados e a administração de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos. Permanecem por elucidar o mecanismo subjacente e os factores que podem contribuir para estes acontecimentos. Actualmente, está em curso um ensaio

laboratorial, embora sejam necessários estudos adicionais para determinar a(s) causa(s) subjacente(s) dos acontecimentos do tipo anafiláctico notificados.

3. Avaliação benefício-risco

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos é a única vacina actualmente autorizada na UE com a associação de componentes activos *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni*. Aumenta a gama de opções disponíveis no que respeita a vacinas. Prevê-se que a vacina venha a beneficiar a saúde e o bem-estar da exploração ao reduzir os sinais clínicos e as lesões pulmonares causadas pelo serótipo A1 da *Mannheimia haemolytica* e pela *Histophilus somni* em bovinos. Ainda que se reconheçam os benefícios em termos de saúde e de bem-estar dos animais, bem como os benefícios económicos da vacinação contra a doença respiratória bovina, HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos não é uma vacina essencial para os bovinos. Existem terapêuticas e ferramentas de controlo alternativas disponíveis no mercado da UE que são válidas para o controlo das doenças causadas pela *Mannheimia haemolytica* e pela *Histophilus somni*.

Os riscos principais associados ao medicamento estão relacionados com o potencial para acontecimentos do tipo anafiláctico em animais tratados, alguns dos quais têm sido fatais. Em França, a incidência notificada dos acontecimentos do tipo anafiláctico foi estimada em 0,177 %, ou seja, 1 animal afectado por cada 560 animais tratados. Entre 1 de Abril de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011, a incidência global na UE dos acontecimentos adversos notificados após a utilização do medicamento foi estimada como correspondendo a 0,048 % (ou "raros") entre 1 de Abril de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011 e a incidência de mortes correspondeu a 0,0087 % (ou "muito raros"). A frequência dos acontecimentos do tipo anafiláctico notificados após a utilização do medicamento sofreu um aumento marcado desde Outubro de 2010 na Bélgica, França e Itália, em comparação com outros Estados-Membros envolvidos. Com base nos dados de segurança pós-autorização, não existem evidências de que o medicamento represente um risco para o utilizador, o consumidor ou o ambiente.

Os dados avaliados apontam para uma associação entre a vacinação dos bovinos com HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos e a ocorrência de acontecimentos do tipo anafiláctico, que aumentou recentemente em alguns Estados-Membros da UE. Os factores que podem contribuir para os acontecimentos observados e o respectivo mecanismo subjacente são, para já, desconhecidos e estão sujeitos a investigação em curso. Dado que a(s) causa(s) subjacente(s) permanece(m) por determinar, não foi possível identificar medidas correctivas adequadas destinadas a minimizar o risco de tais acontecimentos adversos. O titular da Autorização de Introdução no Mercado tomou medidas de precaução para suspender as vendas do medicamento na UE.

Como não podem ser implementadas medidas correctivas no momento actual, não é possível excluir que os acontecimentos adversos graves notificados em alguns Estados-Membros possam ocorrer noutros Estados-Membros que, até à data, ainda não foram afectados. Em comparação com os benefícios proporcionados, o potencial risco de tais acontecimentos após a utilização do medicamento não foi considerado aceitável. O CVMP concluiu que a relação global risco-benefício do medicamento é desfavorável nas condições de utilização autorizadas.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- os acontecimentos adversos do tipo anafilático, alguns dos quais fatais, notificados após a utilização de HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos indicam uma associação com o medicamento;
- permanece por determinar a causa subjacente dos acontecimentos adversos e, como tal, não foi possível recomendar medidas específicas para garantir que o medicamento não está associado a um risco inaceitável de acontecimentos do tipo anafilático, alguns dos quais foram fatais, de acordo com as condições de utilização autorizadas;
- o CVMP concluiu que a relação risco-benefício do HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos não é favorável nas condições de utilização autorizadas;

por conseguinte, nos termos do disposto na alínea a) do n.º 1 do artigo 83.º da Directiva 2001/82/CE, o CVMP recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I do Parecer do CVMP.

Condições para o levantamento da suspensão

As autoridades nacionais competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado:

O titular da Autorização de Introdução no Mercado deve estudar a natureza qualitativa dos acontecimentos adversos observados; estudar os potenciais factores que podem explicar as diferenças regionais observadas relativamente aos acontecimentos adversos; e propor medidas adequadas para mitigar o risco de ocorrência de tais acontecimentos adversos, para demonstrar uma relação risco-benefício favorável para o medicamento quando utilizado de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento.