

Anexa I

**Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică,
concentrația produsului medicamentos de uz veterinar,
specia de animale și deținătorii autorizațiilor de punere pe
piață din statele membre**

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Austria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Belgia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Republica Cehă	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Danemarca	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Franța	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Germania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Grecia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Ungaria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Irlanda	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Italia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Polonia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Portugalia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea inventată	Concentrația	Forma farmaceutică	Specii de animale
Republica Slovacă	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Spania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Țările de Jos	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni
Regatul Unit	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, suspensie inactivată fără celule care conține leucotoxoid din tulpina Bailie inactivată a <i>Histophilus somni</i> conform Farmacopeii Europene.	Emulsie injectabilă	Bovine începând de la vârsta de 2 luni

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIE INJECTABILĂ PENTRU BOVINE ȘI DENUMIRILE ASOCIATE

1. Introducere

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine este un vaccin inactivat pentru reducerea simptomatologiei clinice și leziunilor pulmonare cauzate de *Mannheimia haemolytica* serotipul A1 și *Histophilus somni* la viței începând cu vârsta de 2 luni.

Din octombrie 2010, numărul de cazuri raportate asemănătoare evenimentelor anafilactice, dintre care unele au fost fatale, a crescut (de la 12 la 24) mai ales în 4 din cele 16 state ale Uniunii Europene (UE) în care este autorizat produsul. Aceste raportări au ridicat un motiv de îngrijorare legat de o potențială asociere cu utilizarea HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine. Deși nu era clar dacă aceste evenimente reprezentau reacții anafilactice „reale” sau erau rezultatul unor semne clinice similare datorate evenimentelor anafilactice sau asociate endotoxinei, termenul „de tip anafilactic” se utilizează în continuare pentru a descrie reacțiile adverse raportate. Cel mai mare număr de reacții adverse a fost raportat în Franța. În urma plasării inițiale pe piața franceză în 2009, frecvența reacțiilor adverse raportate în raport cu cantitatea de produs vândut a fost estimată la aproximativ un animal afectat la 860 de animale tratate (9 raportări de reacții adverse care au implicat 69 de animale afectate, dintre care 18 au decedat). După evaluarea reacțiilor adverse, autoritatea franceză competentă a considerat că raportul risc/beneficiu pentru produs este nefavorabil și a suspendat autorizația de punere pe piață în Franța ca măsură de precauție până la identificarea cauzei reacțiilor adverse și aplicarea măsurilor corective.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a sistat voluntar vânzările produsului în martie 2011, inițial în Franța și ulterior în toate celelalte state membre ale UE în cauză. Autorizațiile de punere pe piață din Spania și Italia au fost suspendate de autoritățile naționale competente la 11 și, respectiv, 20 aprilie 2011.

2. Discutarea datelor disponibile

În patru state membre ale UE au fost raportate reacții adverse vizând reacții de tip anafilactic, dintre care unele au fost fatale. Până în prezent nu au fost raportate reacții adverse în celelalte 12 state membre în cauză. Frecvența evenimentelor raportate variază de la un stat membru la altul și nu pare să reflecte în mod direct cantitatea de produs vândut. Reacții adverse de tip anafilactic au fost raportate cel mai frecvent în 3 din cele 16 state membre în care este autorizat produsul: Belgia, Franța și Italia. În plus, în Spania, unde se înregistrează aproximativ jumătate din totalul vânzărilor de produs din UE, până în prezent au fost raportate două reacții adverse. În Franța, incidența evenimentelor de tip anafilactic raportate a fost estimată la 0,177% sau 1 animal afectat la 560 de animale tratate. Între 1 aprilie 2010 și 28 februarie 2011, incidența totală a reacțiilor adverse în UE a fost estimată la aproximativ 0,048% (sau „rare”), iar incidența deceselor a fost estimată la aproximativ 0,0087% (sau „foarte rare”).

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP) a considerat că datele de farmacovigilență (raportările de reacții adverse) arată că frecvența evenimentelor raportate asociate reacțiilor de tip anafilactic variază pe teritoriul UE. Comitetul a analizat rolul posibil al unor factori contributivi suplimentari în ceea ce privește reacțiile adverse raportate, precum efectele asociate calității (pe loturi), efectele asociate animalelor (de exemplu, sensibilitatea în funcție de rasă, vârstă), interacțiunile și/sau factorii geografici. A fost analizată legătura potențială dintre reacțiile adverse

raportate și posibilele efecte endotoxice asociate cu produsul. Cu toate acestea, pe baza datelor evaluate, nu s-a putut formula o concluzie definitivă în legătură cu aceste ipoteze. În urma evaluării datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, s-a considerat că nu există informații suficiente pentru a putea identifica mecanismul de la baza evenimentelor de tip anafilactic în urma administrării HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine sau potențialii factori care ar putea contribui la aceste evenimente.

Comitetul a evaluat studiile în curs și planificate susținute de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru investigarea relației potențiale dintre HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine și reacțiile adverse de tip anafilactic. Un studiu clinic a investigat posibilul rol al vaccinurilor împotriva virusului sincițial respirator bovin drept potențial factor predispozant al reacțiilor adverse în urma utilizării HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine. S-a considerat că nu sunt suficiente condițiile în care s-a desfășurat studiul și numărul limitat de animale înscrise pentru a formula concluzii definitive care să explice creșterea incidenței evenimentelor de tip anafilactic observate pe teren sau pentru a recomanda măsuri de reducere a riscului de astfel de evenimente. Un al doilea studiu, care a investigat, de asemenea, potențialul rol al vaccinurilor împotriva virusului sincițial respirator bovin drept factor predispozant, era în desfășurare, iar rezultatele erau așteptate până la sfârșitul lunii iulie 2011. S-a considerat că accentul pus de deținătorul autorizației de punere pe piață pe investigarea rolului infecției cu sau vaccinării împotriva virusului sincițial respirator bovin a fost urmărit cu excluderea altor factori de risc posibili care ar putea contribui la reacțiile adverse. S-a recomandat să se aibă în vedere investigarea în continuare a tuturor factorilor contributivi potențiali de către deținătorul autorizației de punere pe piață.

Comitetul a analizat măsurile propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru reducerea riscului de evenimente de tip anafilactic în urma utilizării produsului. În absența unei cauze de bază identificate pentru reacțiile adverse observate la acea dată, modificările propuse în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și literatura de specialitate a produsului nu au fost, în ansamblu, considerate suficiente pentru a reduce la minimum riscul de evenimente de tip anafilactic în urma administrării HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine în condițiile de utilizare autorizate. Deși s-a considerat că ar putea fi utilă în viitor revizuirea textului RCP pentru a reflecta mai exact frecvența și severitatea reacțiilor adverse raportate, o astfel de modificare nu a fost considerată drept o măsură suficientă pentru soluționarea problemei legate de evenimentele de tip anafilactic. S-a observat că, din martie 2011, deținătorul autorizației de punere pe piață a sistat voluntar vânzările produsului în toate statele membre ale UE în cauză în care este autorizat produsul.

Deși a admis limitările inerente ale datelor de farmacovigilență și amploarea limitată a studiului clinic desfășurat de deținătorul autorizației de punere pe piață, după evaluarea datelor disponibile, CVMP a concluzionat că prin constatările menționate mai sus sunt oferite dovezi care sugerează o asociere între evenimentele de tip anafilactic observate și administrarea HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine. Mecanismul de la bază și potențialii factori contributivi asociați cu evenimentele nu au fost încă elucidate. Un studiu de laborator este în prezent în desfășurare; totuși, vor fi necesare investigații suplimentare pentru a determina cauza sau cauzele de bază ale evenimentelor de tip anafilactic raportate.

3. Evaluarea raportului risc/beneficiu

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine este singurul vaccin autorizat în prezent în UE cu această combinație de componente active, *Mannheimia haemolytica* și *Histophilus somni*. Acesta extinde gama de opțiuni disponibile de vaccinuri. Vaccinul ar trebui să fie benefic pentru sănătatea și bunăstarea cirezilor prin reducerea simptomatologiei clinice și leziunilor pulmonare cauzate de *Mannheimia haemolytica* serotipul A1 și *Histophilus somni* la bovine. Deși sănătatea și bunăstarea animalelor și beneficiile economice ale vaccinării împotriva bolii respiratorii bovine sunt recunoscute,

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine nu este un vaccin esențial pentru vite. Există instrumente terapeutice și de management alternative valabile disponibile pe piața UE pentru a controla bolile cauzate de *Mannheimia haemolytica* și *Histophilus somni*.

Principalele riscuri asociate cu produsul se referă la potențialul de evenimente de tip anafilactic la animalele tratate, unele dintre acestea dovedindu-se fatale. În Franța, incidența evenimentelor de tip anafilactic raportate a fost estimată la 0,177% sau 1 animal afectat la 560 de animale tratate. Între 1 aprilie 2010 și 28 februarie 2011, incidența totală în UE a reacțiilor adverse raportate în urma utilizării produsului a fost estimată la 0,048% (sau „rare”), iar incidența deceselor a fost de 0,0087% (sau „foarte rare”). Frecvența evenimentelor de tip anafilactic raportate în urma utilizării produsului a crescut considerabil din octombrie 2010 în Belgia, Franța și Italia, în comparație cu alte state membre în cauză. Pe baza datelor de siguranță post-autorizare, nu există dovezi care să indice că produsul prezintă un risc pentru utilizator, consumator sau mediul înconjurător.

Datele evaluate indică o asociere între vaccinarea vitelor cu HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine și incidența evenimentelor de tip anafilactic, care a crescut recent în unele state membre ale UE. Mecanismul de la baza evenimentelor observate și potențialii factori contributivi nu se cunosc în prezent și fac obiectul unor cercetări continue. Întrucât cauza sau cauzele de bază nu au fost determinate încă, nu au putut fi identificate măsuri corective adecvate pentru a reduce la minimum riscul de asemenea reacții adverse. Deținătorul autorizației de punere pe piață a luat măsuri de precauție pentru sistarea vânzărilor produsului în UE.

Întrucât în prezent nu pot fi aplicate măsuri corective, nu poate fi exclus faptul că reacțiile adverse grave raportate în unele state membre s-ar putea produce și în altele care, până în prezent, nu au fost afectate. Potențialul risc de astfel de evenimente în urma utilizării produsului a fost considerat inacceptabil în comparație cu beneficiile oferite. CVMP a concluzionat că raportul general risc/beneficiu al produsului este nefavorabil în condițiile de utilizare autorizate.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- reacțiile adverse de tip anafilactic, dintre care unele au fost fatale, raportate în urma utilizării HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine indică o asociere cu produsul;
- cauza de la baza reacțiilor adverse observate nu a fost determinată încă și, în consecință, nu au putut fi recomandate măsuri specifice pentru a asigura că produsul nu este asociat cu un risc inacceptabil de reacții adverse de tip anafilactic, dintre care unele fatale, în condițiile de utilizare autorizate;
- CVMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu pentru HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie injectabilă pentru bovine este nefavorabil în condițiile de utilizare autorizate;

prin urmare, în conformitate cu articolul 83 alineatul (1) litera (a) din Directiva 2001/82/CE, CVMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase de uz veterinar menționate în Anexa I la avizul CVMP.

Condiții de ridicare a suspendării

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se asigură că următoarele condiții sunt îndeplinite de deținătorul autorizației de punere pe piață:

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să investigheze natura calitativă a reacțiilor adverse observate, să investigheze potențialii factori care ar putea explica diferențele regionale observate în legătură cu reacțiile adverse și să propună măsuri adecvate de reducere a riscului de apariție a unor astfel de reacții adverse pentru a demonstra un raport risc/beneficiu favorabil pentru produs atunci când se utilizează în conformitate cu recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului.