

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, obsahů léčivých látek  
veterinárního léčivého přípravku, živočišných druhů  
a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci                                                      | Smyšlený název                                              | Obsah léčivých látek                                                                                                                                                                                                   | Léková forma    | Živočišné druhy          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| Belgie              | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                       | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Česká republika     | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS<br>Injekční emulze pro<br>skot        | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Dánsko              | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                       | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Francie             | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS EMULSION<br>INJECTABLE POUR<br>BOVINS | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci                                                      | Smyšlený název                                                | Obsah léčivých látek                                                                                                                                                                                                   | Léková forma    | Živočišné druhy          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| Irsko               | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS<br>Emulsion for injection<br>for cattle | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Itálie              | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS<br>Emulsion for injection<br>for cattle | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Maďarsko            | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS vakcina<br>A.U.V.                       | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |
| Německo             | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                         | <i>Mannheimia haemolytica</i><br>biotyp A sérotyp A1,<br>inaktivovaná nebuněčná<br>suspenze, obsahující<br>leukotoxoid podle Evropského<br>lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný<br><i>Histophilus somni</i> Bailieho<br>kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2<br>měsíců |

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci                                                      | Smyšlený název                                            | Obsah léčivých látek                                                                                                                                                                              | Léková forma    | Živočišné druhy       |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Nizozemsko          | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                     | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Polsko              | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła    | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Portugalsko         | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos   | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Rakousko            | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci                                                      | Smyšlený název                                          | Obsah léčivých látek                                                                                                                                                                              | Léková forma    | Živočišné druhy       |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Řecko               | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                   | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Slovenská republika | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok      | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Spojené království  | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |
| Španělsko           | LABORATORIOS HIPRA, S.A.<br>Avda. la Selva, 135<br>17170- AMER (Girona)<br>ŠPANĚLSKO | HIPRABOVIS<br>PNEUMOS                                   | <i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A sérotyp A1, inaktivovaná nebuněčná suspenze, obsahující leukotoxoid podle Evropského lékopisu Ph. Eur. Inaktivovaný <i>Histophilus somni</i> Bailieho kmen | Injekční emulze | Skot od věku 2 měsíců |

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci**

# **CELKOVÝ SOUHRN VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU HIPRABOVIS PNEUMOS INJEKČNÍ EMULZE PRO SKOT A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ**

## **1. Úvod**

Přípravek HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot je inaktivovaná vakcína určená ke zmírnění klinických příznaků a plicních lézí vyvolaných patogeny *Mannheimia haemolytica* sérotyp A1 a *Histophilus somni* u telat od 2 měsíců věku.

Od října 2010 vzrostl počet hlášení o příhodách připomínajících anafylaktické reakce (z 12 na 24), z nichž některé byly smrtelné, a to zejména ve 4 z 16 členských států Evropské unie (EU), kde je tento přípravek registrován. Tato hlášení vzbuzují obavy z možné souvislosti s použitím přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot. Ačkoli není jasné, zda tyto příhody představují „skutečné“ anafylaktické šoky, nebo zda mají podobné klinické příznaky v důsledku anafylaktoidních příhod nebo příhod spojených s endotoxiny, je dále při popisu hlášených nežádoucích příhod používán výraz „anafylaktický typ“. Největší počet nežádoucích příhod byl hlášen ve Francii. Po prvním uvedení léčivého přípravku na trh v roce 2009 ve Francii byla frekvence nežádoucích příhod hlášených v souvislosti s množstvím prodaných přípravků odhadována na přibližně jedno postižené zvíře z 860 ošetřených zvířat (9 hlášení o nežádoucích příhodách zahrnujících 69 postižených zvířat, z nichž 18 uhynulo). Po vyhodnocení nežádoucích příhod došel příslušný orgán ve Francii k závěru, že poměr přínosů a rizik je u tohoto přípravku nepříznivý, a pozastavil ve Francii jeho registraci jako preventivní opatření do doby, než bude zjištěna příčina nežádoucích příhod a než budou přijata nápravná opatření.

Držitel rozhodnutí o registraci v březnu 2011 dobrovolně zastavil prodej přípravku, a to nejprve ve Francii a poté i ve všech dalších dotčených členských státech EU. Příslušné vnitrostátní orgány pozastavily rozhodnutí o registraci dne 11. dubna 2011 ve Španělsku a dne 20. dubna 2011 v Itálii.

## **2. Diskuze o dostupných údajích**

Ve 4 členských státech EU byly hlášeny nežádoucí příhody týkající se reakcí anafylaktického typu, přičemž některé byly smrtelné. V ostatních 12 dotčených členských státech nebyly zatím hlášeny žádné nežádoucí příhody. Frekvence hlášených příhod se v jednotlivých členských státech liší a nezdá se, že by přímo odrážela množství prodaného přípravku. Nežádoucí příhody anafylaktického typu byly hlášeny nejčastěji ve 3 z 16 členských států, v nichž je přípravek registrován, a to v Belgii, Francii a Itálii. Ve Španělsku, kde se prodala přibližně polovina všech přípravků z EU, byly doposud hlášeny dvě nežádoucí příhody. Výskyt příhod anafylaktického typu ve Francii se odhaduje na 0,177 % neboli 1 postižené zvíře na 560 ošetřených zvířat. Od 1. dubna 2010 do 28. února 2011 se celkový výskyt nežádoucích příhod v EU odhadoval přibližně na 0,048 % (tzn. „vzácně“) a výskyt úmrtí se odhadoval přibližně na 0,0087 % (tzn. „velmi vzácně“).

Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) konstatoval, že z údajů farmakovigilance (tj. hlášení o nežádoucích příhodách) vyplývá, že frekvence hlášených příhod anafylaktického typu je v jednotlivých státech EU různá. Výbor vzal v úvahu možnou úlohu dalších přispívajících faktorů v souvislosti s hlášenými nežádoucími příhodami, jako jsou například vlivy spojené s kvalitou (šaržemi), vlivy týkající se zvířat (např. citlivost v závislosti na plemeni, věku), interakce a/nebo geografické faktory. Vzal v úvahu i potenciální spojitost mezi hlášenými nežádoucími příhodami a možným vlivem endotoxinů v souvislosti s přípravkem. Z vyhodnocených údajů však nebylo možné vyvodit definitivní závěr týkající se těchto hypotéz. Na základě vyhodnocení údajů, které předložil držitel registrace, bylo konstatováno, že nejsou k dispozici dostatečné informace na zjištění základního mechanismu příhod

anafylaktického typu po podání přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot, ani potenciálních faktorů, které mohou přispívat k takovýmto příhodám.

Výbor prozkoumal probíhající i plánované studie, kterými držitel rozhodnutí o registraci podpořil výzkum potenciální souvislosti mezi přípravkem HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot a nežádoucími příhodami anafylaktického typu. Jedna klinická studie zkoumala možnou úlohu očkovacích látek obsahujících bovinní respirační syncytiální virus jako potenciálního predispozičního faktoru způsobujícího nežádoucí příhody po použití přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot. Výbor usoudil, že podmínky, za nichž se studie uskutečnila, a omezený počet zvířat ve studii byly nedostatečné pro vyvození definitivních závěrů na vysvětlení zvýšeného výskytu příhod anafylaktického typu pozorovaných v terénu stejně jako pro doporučení opatření na snížení rizika takovýchto příhod. Pokračuje druhá studie, která rovněž zkoumá potenciální úlohu očkovacích látek obsahujících bovinní respirační syncytiální virus jako predispozičního faktoru, a předpokládá se, že výsledky budou známy do konce července 2011. Výbor konstatoval, že důraz, který držitel rozhodnutí o registraci klade na výzkum úlohy infekce způsobené bovinním respiračním syncytiálním virem nebo očkování, měl za cíl vyloučení jiných možných rizikových faktorů, jež mohou přispívat k nežádoucím příhodám. Doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci dále zkoumal všechny potenciální přispívající faktory.

Výbor vzal v úvahu opatření, která navrhl držitel rozhodnutí o registraci na zmírnění rizika příhod anafylaktického typu po použití přípravku. Protože není známa základní příčina pozorovaných nežádoucích příhod, výbor nepovažuje navrhované změny v souhrnu údajů o přípravku (SPC) a dokumentaci o přípravku celkově za dostatečné na minimalizování rizika příhod anafylaktického typu po podání přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot za schválených podmínek použití. I když výbor usoudil, že v budoucnu může být vhodné změnit text souhrnu údajů o přípravku, aby přesněji odrážel frekvenci a závažnost hlášených nežádoucích příhod, nepovažuje takovouto změnu za dostatečné opatření na vyřešení otázky týkající se příhod anafylaktického typu. Výbor vzal na vědomí, že držitel rozhodnutí o registraci od dubna 2011 dobrovolně zastavil prodej přípravku ve všech dotčených členských státech EU, v nichž je přípravek registrován.

I když výbor CVMP uznává přirozená omezení farmakovigilačních údajů a omezený rozsah klinické studie, kterou provedl držitel rozhodnutí o registraci, po vyhodnocení dostupných údajů dospěl k závěru, že uvedená zjištění poskytují důkaz naznačující souvislost mezi pozorovanými příhodami anafylaktického typu a podáním přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot. Základní mechanismus a potenciální přispívající faktory spojené s příhodami musí být ještě objasněny. V současnosti pokračuje laboratorní hodnocení, avšak na určení základní příčiny (příčin) hlášených příhod anafylaktického typu bude potřeba další výzkum.

### 3. Hodnocení přínosů a rizik

Přípravek HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot je v současnosti jediná očkovací látka registrovaná v EU, která obsahuje kombinaci léčivých složek *Mannheimia haemolytica* a *Histophilus somni*. Zvětšuje se tím rozsah dostupných možností očkovacích látek. Předpokládá se, že tato očkovací látka bude přínosem pro zdraví a dobré životní podmínky stád, neboť v případě skotu zmírňuje klinické příznaky a plicní léze způsobené patogeny *Mannheimia haemolytica* sérotyp A1 a *Histophilus somni*. I když je uznáván přínos očkování proti bovinní respirační chorobě pro zdraví a dobré životní podmínky zvířat a pro hospodářství, přípravek HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot není základní očkovací látkou pro skot. Na trhu v EU jsou dostupné i jiné schválené způsoby léčby a kontroly onemocnění způsobených patogeny *Mannheimia haemolytica* a *Histophilus somni*.

Hlavní rizika spojená s přípravkem se týkají možnosti vzniku příhod anafylaktického typu u ošetřených zvířat, z nichž některé byly smrtelné. Výskyt hlášených příhod anafylaktického typu se ve Francii

odhaduje na 0,177 % neboli 1 postižené zvíře na 560 ošetřených zvířat. Od 1. dubna 2010 do 28. února 2011 se celkový výskyt hlášených nežádoucích příhod v EU po použití přípravku odhadoval na 0,048 % (tzn. „vzácně“) a výskyt smrtelných případů byl 0,0087 % (tzn. „velmi vzácně“). Frekvence příhod anafylaktického typu hlášených po použití přípravku se od října 2010 značně zvýšila v Belgii, Francii a Itálii v porovnání s jinými dotčenými členskými státy. Na základě údajů o bezpečnosti z období po vydání rozhodnutí o registraci neexistují žádné důkazy, že přípravek představuje riziko pro uživatele, spotřebitele nebo životní prostředí.

Z vyhodnocených údajů vyplývá souvislost mezi očkováním skotu přípravkem HIPRABOVIS PNEUMOS - injekční emulze pro skot a výskytem příhod anafylaktického typu, který se v poslední době v některých členských státech EU zvýšil. Základní mechanismus pozorovaných příhod a potenciální přispívající faktory nejsou v současnosti známy a je třeba je dále zkoumat. Protože hlavní příčina (příčiny) ještě nebyla určena, nemohla být přijata vhodná nápravná opatření na minimalizování rizika takovýchto nežádoucích příhod. Držitel rozhodnutí o registraci uskutečnil preventivní opatření na zastavení prodeje tohoto přípravku v EU.

Protože v současnosti není možné zavést žádná nápravná opatření, nelze vyloučit, že by se závažné nežádoucí příhody hlášené v některých členských státech mohly vyskytnout i v jiných státech, které zatím nebyly postiženy. Potenciální riziko takovýchto příhod po použití přípravku výbor považuje za nepřijatelné v porovnání s přínosy, které tento přípravek poskytuje. Výbor CVMP dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku je za schválených podmínek použití nepříznivý.

## **Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci**

Vzhledem k tomu, že

- nežádoucí příhody anafylaktického typu, z nichž některé byly smrtelné, hlášené po použití přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot naznačují souvislost s přípravkem, základní příčina pozorovaných nežádoucích příhod nebyla zatím stanovena, a proto nemohla být doporučena žádná konkrétní opatření, aby bylo zajištěno, že přípravek za schválených podmínek použití nepřesahuje přijatelné riziko příhod anafylaktického typu, z nichž některé byly smrtelné,
- výbor CVMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku HIPRABOVIS PNEUMOS injekční emulze pro skot je za schválených podmínek použití nepříznivý,

výbor CVMP doporučuje v souladu s čl. 83 odst. 1 písm. a) směrnice 2001/82/ES pozastavit rozhodnutí o registraci pro veterinární léčivé přípravky uvedené v příloze I ke stanovisku výboru CVMP.

## **Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci**

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil tyto podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci musí přezkoumat kvalitativní charakter pozorovaných nežádoucích příhod, přezkoumat potenciální faktory, které mohou objasnit pozorované regionální rozdíly v souvislosti s nežádoucími příhodami a navrhnout příslušná opatření na zmírnění rizika výskytu takovýchto nežádoucích příhod, aby byl prokázán příznivý poměr přínosů a rizik přípravku při používání podle doporučení uvedených v souhrnu údajů o přípravku.