

BILAG I

Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelform, styrke, dyrearter og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart
Østrig	Laboratorios Hipra S.A. La Selva, 135 17170 Amer, Girona SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion.	Kvæg fra 2- månedersalderen
Belgien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Den Tjekkiske Republik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Danmark	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Frankrig	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart
Tyskland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Grækenland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Ungarn	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Irland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Italien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart
Polen	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Den Slovakiske Republik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen
Nederlandene	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart
Det Forenede Kongerige	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, inaktiveret cellefri suspension indeholdende leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiveret <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie stamme	Injektionsvæske, emulsion	Kvæg fra 2- månedersalderen

Bilag II

Faglige konklusioner og begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelse(rne)

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF HIPRABOVIS PNEUMOS, INJEKTIONSVÆSKE, EMULSION TIL KVÆG OG RELATEREDE NAVNE

1. Indledning

HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg er en inaktiveret vaccine til nedbringelse af de kliniske symptomer og lungeskader forårsaget af *Mannheimia haemolytica* serotype A1 og *Histophilus somni* hos kalve fra 2-månedersalderen.

Siden oktober 2010 er antallet af indberetninger om anafylaksilignende hændelser, hvoraf nogle havde dødelig udgang, steget (fra 12 til 24), navnlig i fire af de 16 EU-medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt. Disse indberetninger gav anledning til betænkeligheder med hensyn til en potentiel sammenhæng med brugen af HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg. Selv om det var uklart, om disse hændelser var "ægte" anafylaktiske reaktioner eller skyldtes tilsvarende kliniske symptomer som følge af anafylaktoide eller endotoksinrelaterede hændelser, anvendes ordet "anafylaksilignende" herefter til at beskrive de indberettede utilsigtede hændelser. Det største antal utilsigtede hændelser blev indberettet i Frankrig. Efter den oprindelige markedsføring i Frankrig i 2009 blev hyppigheden af indberettede utilsigtede hændelser i forhold til mængden af solgte lægemidler anslået til ca. ét ramt dyr for hver 860 behandlede dyr (indberetninger om ni utilsigtede hændelser omfattende 69 ramte dyr, hvoraf 18 døde). Efter evalueringen af de utilsigtede hændelser fandt den franske kompetente myndighed, at risk-benefit-forholdet for lægemidlet var ugunstigt, og suspenderede markedsføringstilladelsen i Frankrig som en sikkerhedsforanstaltning, indtil årsagen til de utilsigtede hændelser kunne identificeres, og afhjælpende foranstaltninger gennemføres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indstillede frivilligt markedsføringen i marts 2011, først i Frankrig og dernæst i alle de andre berørte EU-medlemsstater. Markedsføringstilladelserne i Spanien og Italien blev suspenderet af de nationale kompetente myndigheder henholdsvis den 11. og den 20. april 2011.

2. Drøftelse af de foreliggende data

Utilsigtede hændelser omfattende anafylaksilignende reaktioner, hvoraf nogle havde dødelig udgang, er blevet indberettet i fire EU-medlemsstater. Til dato er ingen utilsigtede hændelser blev indberettet i de resterende 12 berørte medlemsstater. Hyppigheden af de indberettede hændelser varierer mellem medlemsstaterne og ser ikke ud til direkte at afspejle den solgte mængde. Der er hyppigst indberettet anafylaksilignende utilsigtede hændelser i tre af de 16 medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt, nemlig i Belgien, Frankrig og Italien. Derudover er der i Spanien, hvor ca. halvdelen af det samlede salg af lægemidlet i EU er registreret, blevet indberettet to utilsigtede hændelser til dato. I Frankrig blev forekomsten af indberettede anafylaksilignende hændelser anslået til 0,177 % eller ét ramt dyr for hver 560 behandlede dyr. Mellem den 1. april 2010 og den 28. februar 2011 blev den samlede forekomst af utilsigtede hændelser i EU anslået til ca. 0,048 % (eller "sjælden"), og forekomsten af dødsfald blev anslået til ca. 0,0087 % (eller "meget sjælden").

Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) var af den opfattelse, at lægemiddelovervågningsoplysningerne (indberetningerne af utilsigtede hændelser) tydede på, at hyppigheden af indberettede hændelser med anafylaksilignende reaktioner varierede i de forskellige EU-medlemsstater. Udvalget har undersøgt den mulige rolle, som yderligere bidragende faktorer spiller i forbindelse med de indberettede utilsigtede hændelser, såsom kvalitets(batch)relaterede virkninger, dyrerelaterede virkninger (f.eks. art, alder, følsomhed), interaktioner og/eller geografiske faktorer.

Den potentielle forbindelse mellem de indberettede utilsigtede hændelser og de mulige endotoksinrelaterede virkninger forbundet med lægemidlet blev vurderet. Der kan dog ikke drages nogen definitiv konklusion vedrørende disse hypoteser på grundlag af de evaluerede data. Efter evalueringen af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, vurderede man, at der forelå utilstrækkelige oplysninger til, at den underliggende mekanisme for anafylaksilignende hændelser efter indgift af HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg eller de potentielle faktorer, der kan bidrage til sådanne hændelser, kunne påvises.

Udvalget gennemgik listen over igangværende og planlagte forskningsundersøgelser støttet af indehaveren af markedsføringstilladelsen for at undersøge det potentielle forhold mellem HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg og anafylaksilignende utilsigtede hændelser. I en klinisk undersøgelse blev den potentielle rolle, som vacciner mod BRSV (bovin respiratorisk syncytial virus) spiller som en potentiel disponerende faktor for utilsigtede hændelser efter brug af HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg, undersøgt. Det blev vurderet, at undersøgelsesbetingelserne og det begrænsede antal dyr, der indgik i undersøgelsen, var utilstrækkelige til, at der kunne drages definitive konklusioner, som kunne forklare stigningen i anafylaksilignende hændelser observeret på området, eller til, at der kunne anbefales foranstaltninger til nedbringelse af risikoen for sådanne hændelser. En anden undersøgelse, der også vedrører den potentielle rolle, som vacciner mod BRSV (bovin respiratorisk syncytial virus) spiller som en potentiel disponerende faktor, var ved at blive gennemført, og resultaterne forventes at foreligge i slutningen af juli 2011. Den vægt, som indehaveren af markedsføringstilladelsen lægger på undersøgelsen af den rolle, som infektion med bovin respiratorisk syncytial virus eller vaccination spiller, blev anset for at udelukke andre mulige risikofaktorer, som kan bidrage til de utilsigtede hændelser. Det blev anbefalet, at indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemfører yderligere undersøgelser af alle de potentielle bidragende faktorer.

Udvalget vurderede de foranstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået til afbødning af risikoen for anafylaksilignende hændelser efter brug af lægemidlet. Da der ikke var påvist en underliggende årsag til de observerede utilsigtede hændelser på det pågældende tidspunkt, blev de foreslåede ændringer af produktresuméet og produktokumentationen generelt ikke anset for at være tilstrækkelige til at minimere risikoen for anafylaksilignende hændelser efter indgift af HIPRABOVIS PNEUMOSE, injektionsvæske, emulsion til kvæg under godkendte anvendelsesbetingelser. Selv om det blev vurderet, at det kunne være nyttigt at revidere produktresuméet, så det mere nøjagtigt afspejler hyppigheden og alvoren af de indberettede utilsigtede hændelser, blev en sådan ændring ikke anset for at være en passende foranstaltning til håndtering af spørgsmålet om anafylaksilignende hændelser. Det blev bemærket, at indehaveren af markedsføringstilladelsen frivilligt standsede markedsføringen af lægemidlet i marts 2011 i alle de EU-medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt.

CVMP anerkendte lægemiddelovervågningsoplysningernes begrænsninger og den begrænsede størrelse af den af indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemførte kliniske undersøgelse, evaluerede de foreliggende oplysninger og konkluderede, at ovennævnte resultater tyder på en forbindelse mellem de observerede anafylaksilignende hændelser og indgiften af HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg. Den underliggende mekanisme og de potentielle bidragende faktorer, der er forbundet med hændelserne, er endnu ikke blevet belyst. Der er i øjeblikket ved at blive gennemført en laboratorieundersøgelse, men der vil være behov for yderligere undersøgelser for at klarlægge den/de underliggende årsag(er) til de indberettede anafylaksilignende hændelser.

3. Vurdering af risk-benefit-forholdet

HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg er den eneste vaccine, der i øjeblikket er godkendt i EU med kombinationen af aktive komponenter *Mannheimia haemolytica* og *Histophilus somni*. Den øger rækken af tilgængelige vaccinemuligheder. Vaccinen forventes at gavne sundheden og velfærden ved at nedbringe de kliniske symptomer og lungeskader forårsaget af *Mannheimia haemolytica* serotype A1 and *Histophilus somni* hos kvæg. De dyresundheds- og dyrevelfærds-mæssige og økonomiske fordele ved vaccinen mod bovin luftvejssygdom anerkendes, men HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg er ikke en essentiel vaccine for kvæg. Der findes gyldige alternative behandlings- og forvaltningsværktøjer på EU-markedet til kontrol med sygdomme forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Histophilus somni*.

De vigtigste risici forbundet med lægemidlet vedrører muligheden for anafylaksilignende hændelser hos behandlede dyr, hvoraf nogle har haft dødelig udgang. I Frankrig blev forekomsten af indberettede anafylaksilignende hændelser anslået til 0,177 % eller 1 ramt dyr for hver 560 behandlede dyr. Mellem den 1. april 2010 og den 28. februar 2011 blev den samlede forekomst af indberettede utilsigtede hændelser i EU efter brug af lægemidlet anslået til omkring 0,048 % (eller "sjældent"), og forekomsten af dødsfald blev anslået til omkring 0,0087 % (eller "meget sjældent"). Hyppigheden af indberettede anafylaksilignende hændelser efter brug af lægemidlet er steget markant i Belgien, Frankrig og Italien siden oktober 2010 sammenlignet med andre berørte medlemsstater. På grundlag af sikkerhedsdata efter godkendelsen er der ingen tegn på, at lægemidlet indebærer en risiko for brugeren, forbrugeren eller miljøet.

De evaluerede data tyder på en forbindelse mellem vaccination af kvæg med HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg og forekomsten af anafylaksilignende hændelser, som er steget på det seneste i nogle EU-medlemsstater. Den underliggende mekanisme for de observerede hændelser og de potentielle bidragende faktorer er ukendte på nuværende tidspunkt og er genstand for igangværende forskning. Da den/de underliggende årsag(er) endnu ikke er blevet fastslået, kan der ikke fastsættes passende afhjælpende foranstaltninger til minimering af risikoen for sådanne utilsigtede hændelser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har truffet forholdsregler for at standse salget af lægemidlet i EU.

Da der ikke i øjeblikket kan gennemføres afhjælpende foranstaltninger, kan det ikke udelukkes, at de alvorlige utilsigtede hændelser, der er indberettet i nogle medlemsstater, også kan forekomme i andre medlemsstater, der hidtil ikke har været berørt. Den potentielle risiko for sådanne hændelser ved brugen af lægemidlet blev anset for ikke at være acceptabel i forhold til de fordele, som lægemidlet giver. CVMP konkluderede, at det overordnede risk-benefit-forhold for lægemidlet er negativt under de godkendte anvendelsesbetingelser.

Begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- Anafylaktilignende utilsigtede hændelser, hvoraf nogle havde dødelig udgang, indberettet efter brug af HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg tyder på en forbindelse med lægemidlet
- den underliggende årsag til de observerede utilsigtede hændelser er endnu ikke blevet påvist, og der kan derfor ikke anbefales nogen specifikke foranstaltninger til at sikre, at lægemidlet ikke er forbundet med en acceptabel risiko for anafylaktilignende hændelser, hvoraf nogle havde dødelig udgang, under de godkendte anvendelsesbetingelser
- CVMP konkluderede, at det overordnede risk-benefit-forhold for HIPRABOVIS PNEUMOS, injektionsvæske, emulsion til kvæg er negativt under de godkendte anvendelsesbetingelser

anbefaler CVMP derfor i henhold til artikel 83, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/82/EF en suspendering af markedsføringstilladelserne for de veterinærlægemidler, der er omhandlet i bilag I til CVMP's udtalelse.

Betingelser for ophævelse af suspenderingen

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal undersøge den kvalitative karakter af de observerede utilsigtede hændelser, undersøge de potentielle faktorer, der kan forklare de observerede regionale forskelle vedrørende de utilsigtede hændelser, og foreslå passende foranstaltninger til afbødning af risikoen for sådanne utilsigtede hændelser for at påvise et positivt risk-benefit-forhold for lægemidlet, når det anvendes i henhold til anbefalingerne i produktresuméet.