

I lisa

**Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides**

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Ravimi nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik
Austria	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Belgia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Tšehhi Vabariik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Taani	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik
Prantsusmaa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Saksamaa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Kreeka	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Ungari	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Ravimi nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik
Iirimaa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Itaalia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Poola	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Ravimi nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik
Slovakkia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Hispaania	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Madalmaad	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised
Ühendkuningriik	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) HISPAANIA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotüüp A, serotüüp A1, inaktiveeritud rakuvaba suspensioon, mis sisaldab leukotoksoidset <i>Ph. Eur.</i> inaktiveeritud <i>Histophilus</i> <i>somni</i> Bailie' tüve	Süsteemulsioon	Vähemalt 2 kuu vanused veised

II lisa

Teaduslikud järeldused ning müügihoa / müügilubade peatamise alused

VEISTE SÜSTEEMULSIOONI HIPRABOVIS PNEUMOS JA SARNASTE NIMETUSTE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus

Veiste süsteemulsioon HIPRABOVIS PNEUMOS on inaktiveeritud vaktsiin, mis on näidustatud bakteri *Mannheimia haemolytica* serotüübi A1 ja *Histophilus somni* põhjustatud kliiniliste sümptomite ja kopsukahjustuste vähendamiseks vähemalt 2 kuu vanustel vasikatel.

Alates 2010. aasta oktoobrist on suurenenud anafülaktilise reaktsiooniga sarnanevate ja mõnikord surmavate kõrvalnähtude arv (12-lt 24-le) eelkõige 16 Euroopa Liidu liikmesriigis, kus vaktsiinil on müügiluba, neljas. Selliste kõrvalnähtude sagenemine on tekitanud kahtluse, et see võib olla seotud veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS kasutamisega. Kuigi ei ole selge, kas need kõrvalnähud olid tõelised anafülaktilised reaktsioonid või anafülaktoidsete või endotoksiinidega seotud nähtude tõttu tekkinud sarnased kliinilised sümptomid, kirjeldatakse käesolevas dokumendis kõnealuseid kõrvalnähte nimetusega „anafülaktilist tüüpi“. Enim teatati kõrvalnähtudest Prantsusmaal. Pärast Prantsusmaal turustamise algust 2009. aastal, oli kõrvalnähtude hinnanguline esinemissagedus müüdnud vaktsiinikoguse kohta ligikaudu 1 kõrvalnähuga loom 860 vaktsineeritud looma kohta (9 kõrvalnähtude teadet, mis kirjeldasid 69 looma, kellest 18 surid). Pärast kõrvalnähtude hindamist järeltas Prantsusmaa pädev asutus, et vaktsiiniga kaasnevad riskid on suuremad kui selle kasulikkus ning peatas Prantsusmaal ettevaatusmeetmena vaktsiini müügiloo, kuni tuvastatakse kõrvalnähtude põhjus ja võetakse parandusmeetmed.

Müügiloo hoidja peatas vabatahtlikult vaktsiini müügi 2011. aasta märtsis, esialgu Prantsusmaal ning seejärel kõigis ülejäänud asjaomastes Euroopa Liidu asjaomastes liikmesriikides. Hispaanias ja Itaalias peatasid pädevad asutused müügiload vastavalt 11. ja 20. aprillil 2011.

2. Olemasolevate andmete hindamine

Mõnel juhul surmavatest anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtudest on teatatud 4 Euroopa Liidu liikmesriigis. Ülejäänud 12 asjaomases liikmesriigis ei ole seni kõrvalnähtudest teatatud. Teatatud kõrvalnähtude esinemissagedus on liikmesriigiti erinev ning eeldatavasti ei olene see müüdnud vaktsiinikogusest otseselt. Anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtudest on kõige enam teatatud 3 liikmesriigis nendest 16 riigist, kus vaktsiinil on müügiluba, nimelt Belgias, Itaalias ja Prantsusmaal. Peale selle on seni teatatud kahest kõrvalnähust Hispaanias, kus on registreeritud ligikaudu pool vaktsiini Euroopa Liidu sisesest kogumüügist. Prantsusmaal oli anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude esinemissagedus hinnanguliselt 0,177% ehk 1 kõrvalnähuga loom 560 vaktsineeritud looma kohta. 1. aprillist 2010 kuni 28. veebruarini 2011 oli kõrvalnähtude üldine esinemissagedus Euroopa Liidus hinnanguliselt ligikaudu 0,048% (st kõrvalnähud esinesid harva) ning surmajuhtude esinemissagedus ligikaudu 0,0087% (st väga harv).

Veterinaarravimite komitee leidis, et ravimiohutuse järelevalve andmete (teatatud kõrvalnähud) järgi erines anafülaktilist tüüpi reaktsioonidega seotud teatatud haigusjuhtude esinemissagedus liikmesriigiti. Komitee kaalus kaasa aitavate lisategurite võimalikku seost teatatud kõrvalnähtudega, näiteks (partii) kvaliteediga seotud mõju, loomaspetsiifiline mõju (nt tõug, ealine tundlikkus), koostoimed ja/või geograafilised tegurid. Arutati, kas teatatud kõrvalnähud võivad olla seotud vaktsiiniga seostatava võimaliku endotoksiinide toimega. Hinnatud andmete põhjal ei olnud võimalik

teha nende hüpoteeside kohta lõplikke järeldusi. Pärast müügiloo hoidja esitatud andmete hindamist leiti, et veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS manustamise järel esinenud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude põhjuste või selliste kõrvalnähtude võimalike soodustavate tegurite tuvastamiseks ei ole piisavalt teavet.

Komitee vaatas läbi müügiloo hoidja korraldatud ja kavandatud uuringud, et uurida veiste ette nähtud süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS ja anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude võimalikku seost. Ühes kliinilises uuringus vaadeldi veiste respiratoorse süntsütiaalviiruse vaktsiinide rolli veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS kasutamise järel esinenud kõrvalnähtude võimaliku soodustava tegurina. Uuringutingimusi ja katseloomade piiratud arvu ei peetud piisavaks, et teha lõplikke järeldusi väliuuringutes täheldatud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude arvu suurenemise kohta või soovitada meetmeid selliste kõrvalnähtude riski vähendamiseks. Teine uuring, kus vaadeldakse samuti veiste respiratoorse süntsütiaalviiruse vaktsiinide võimalikku rolli soodustava tegurina, veel kestis ning selle tulemused saadakse eeldatavasti 2011. aasta juuli lõpuks. Arvati, et kuna müügiloo hoidja keskendus suuresti veiste respiratoorse süntsütiaalviiruse infektsiooni või vaktsineerimise rollile, jäid märkamata muud võimalikud kõrvalnähte soodustavad riskitegurid. Müügiloo hoidjal soovitati jätkata kõigi võimalike soodustavate tegurite uurimist.

Komitee arutas müügiloo hoidja kavandatud meetmeid vaktsiini kasutamise järel esinevate anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude riski vähendamiseks. Et täheldatud kõrvalnähtude põhjus ei olnud sel ajal teada, ei peetud ravimi omaduste kokkuvõtte ja ravimiteabe muutmise ettepanekuid pärast veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS ettenähtud näidustustel manustamist esinevate anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude riski vähendamiseks üldiselt piisavaks. Kuigi leiti, et tulevikus võib ravimi omaduste kokkuvõtet muuta nii, et see kajastaks teatatud kõrvalnähtude esinemissagedust ja raskusastet täpsemini, ei peetud sellist muudatust anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude küsimuse lahendamisel asjakohaseks. Märgiti, et müügiloo hoidja peatas 2011. aasta märtsis vabatahtlikult vaktsiini müügi kõikides asjaomastes Euroopa Liidu liikmesriikides, kus vaktsiinil on müügiluba.

Arvestades ravimiohutuse järelevalvega seotud andmete piiratust ning müügiloo hoidja tehtud kliinilise uuringu piiratud mahtu ning olles analüüsinud olemasolevaid andmeid, järeldas veterinaaravimite komitee, et eelmainitud leiud viitavad võimalusele, et täheldatud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähud on seotud veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS manustamisega. Kõrvalnähtude põhjused ja võimalikud soodustavad tegurid tuleb veel välja selgitada. Praegu toimub üks laboriuuring, ent teatatud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude põhjuse või põhjuste väljaselgitamiseks on vaja teha lisauuringuid.

3. Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Veiste ette nähtud süsteemulsioon HIPRABOVIS PNEUMOS on praegu ainus Euroopa Liidus müügiloo saanud vaktsiin, mis sisaldab *Mannheimia haemolytica* ja *Histophilus somni* toimeainete kombinatsiooni. See täiendab turustatavate vaktsiinide valikut. Eeldatavasti parandab see karja tervist ja heaolu, vähendades veistel *Mannheimia haemolytica* serotüübi A1 ja *Histophilus somni* põhjustatud kliinilisi nähte ja kopsukahjustusi, kuigi veiste hingamisteede haiguste vastu vaktsineerimine on kasulik nii loomatervishoiu, loomade heaolu kui ka majandusliku kasu tõttu, ei ole veiste süsteemulsioon HIPRABOVIS PNEUMOS veiste vältimatu vaktsiin. Euroopa Liidus turustatakse *Mannheimia haemolytica* ja *Histophilus somni* põhjustatud haiguste tõrjeks ka muid efektiivseid ravimeid ja vahendeid.

Vaktsiini peamine risk on võimalikud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähud vaktsineeritud loomadel, millest osa on olnud surmavad. Prantsusmaal oli anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude esinemissagedus hinnanguliselt 0,177% ehk 1 kõrvalnähuga loom 560 vaktsineeritud looma kohta. 1. aprillist 2010 kuni 28. veebruarini 2011 oli pärast vaktsineerimist esinenud kõrvalnähtude üldine sagedus Euroopa Liidus

hinnanguliselt ligikaudu 0,048% (st kõrvalnähud esinesid harva) ning surmajuhtumite esinemissagedus ligikaudu 0,0087% (st väga harva). Pärast vaktsineerimist esinenud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude arv suurenes võrreldes teiste asjaomaste liikmesriikidega alates 2010. aasta oktoobrist märkimisväärselt Belgias, Itaalias ja Prantsusmaal. Müügiloa andmise järgsete ohutusandmete põhjal ei ole andmeid vaktsiini riskist kasutajale, tarbijale ega keskkonnale.

Hinnatud andmed osutavad veiste süsteemulsiooniga HIPRABOVIS PNEUMOS vaktsineerimise ja Euroopa Liidu teatud liikmesriikides hiljuti saenenud anafülaktilist tüüpi kõrvalnähtude seosele. Täheldatud kõrvalnähtude põhjus või põhjused ja võimalikud soodustavad tegurid ei ole praegu teada ning neid uuritakse. Et põhjust või põhjuseid ei ole veel välja selgitatud, ei saanud kindlaks teha ka meetmeid, kuidas selliste kõrvalnähtude riski vähendada. Müügiloa hoidja on võtnud ettevaatusmeetmed, et peatada vaktsiini müük Euroopa Liidus.

Et praegu ei ole võimalik võtta kõrvalnähtude tekke vastaseid meetmeid, ei saa välistada, et mõnes liikmesriigis teatatud kõrvalnähte ei teki nendes liikmesriikides, kus neid seni esinenud poleeri ole. Vaktsiini selliste kõrvalnähtude võimalikku riski peeti vaktsiini kasulikkusega võrreldes vastuvõetamatuks. Veterinaarravimite komitee järeldas, et vaktsiini kasulikkuse ja riski suhe on müügiloa näidustuste korral ebasoodne.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- pärast veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS kasutamist esinenud ning mõnel juhul surmavad anafülaktilist tüüpi kõrvalnähud võisid olla seotud vaktsiiniga;
- täheldatud kõrvalnähtude põhjus ei ole veel teada ning seetõttu ei olnud võimalik soovitada konkreetseid meetmeid, mille abil tagada, et vaktsiin ei ole seotud anafülaktilist tüüpi (mõnel juhul surmavate) kõrvalnähtude vastuvõetamatu riskiga müügiloa näidustustel;
- veterinaarravimite komitee järeldas, et veiste süsteemulsiooni HIPRABOVIS PNEUMOS kasulikkuse ja riski suhe on müügiloa näidustustel ebasoodne;

soovitab veterinaarravimite komitee vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 83 lõike 1 punktile a peatada komitee arvamuse I lisas osutatud veterinaarravimite müügiload.

Peatamise lõpetamise tingimused

Riikide pädevad asutused, keda koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused.

Müügiloa hoidja peab uurima täheldatud kõrvalnähtude kvalitatiivset iseloomu ning võimalikke tegureid, millega saaks seletada kõrvalnähtude piirkondlikke erinevusi, samuti välja pakkuma asjakohaseid meetmeid kõnealuste kõrvalnähtude esinemisriski vähendamiseks, mis tõendaksid, et ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud soovitude kohasel kasutamisel on ravimi kasulikkus suurem kui kaasnevad riskid.