

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääke muodosta, vahvuudesta, kohde-eläinlajeista ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit
Itävalta	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Belgia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Tšekki	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Tanska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit
Ranska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Saksa	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Kreikka	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Unkari	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit
Irlanti	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Italia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Puola	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Portugali	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde-eläinlajit
Slovakia	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Espanja	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Alankomaat	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen
Yhdistynyt kuningaskun ta	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ESPANJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	Inaktivoitu ja soluton <i>Mannheimia haemolytica</i> (biotyyppi A, serotyyppi A1) -suspensio, joka sisältää leukotoksoidia (Ph. Eur). Inaktivoitu <i>Histophilus</i> <i>somnin</i> Bailie-kanta	Injektioneste, emulsio	Naudalle 2 kuukauden iästä alkaen

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan (- lupien) peruuttamiselle

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE NAUDOILLE TARKOITETTUA HIPRABOVIS PNEUMOS - EMULSIOTA INJEKTIONESTETTÄ VARTEN JA MUITA KAUPPANIMIÄ

1. Johdanto

Naudoille tarkoitettu HIPRABOVIS PNEUMOS -injektioneste, emulsio on inaktivoitu rokote, joka on tarkoitettu *Mannheimia haemolytica*- (serotyyppi A1) ja *Histophilus somni* -bakteerin aiheuttamien kliinisten oireiden ja keuhkoleesioiden vähentämiseen vasikoilla kahden kuukauden iästä alkaen.

Lokakuusta 2010 lähtien anafylaksia muistuttavia tapahtumia koskevien ilmoitusten määrä on noussut kahdestatoista kahteenkymmeneen neljään, ja osa tapahtumista johti kuolemaan. Nousua on tapahtunut varsinkin neljässä kuudestatoista EU:n jäsenvaltiosta, joissa eläinlääke on hyväksytty. Näiden ilmoitusten perusteella esiin nousi kysymys siitä, liittyisivätkö tapaukset naudoille tarkoitettua HIPRABOVIS PNEUMOS -emulsion käyttöön. Vaikka ei ole selvää, olivatko kyseiset tapahtumat varsinaisia anafylaktisia reaktioita vai johtuivatko oireet anafylaksia muistuttavista tai endotoksiiniin liittyvistä tapahtumista, tässä asiakirjassa käytetään näistä ilmoitetuista haittatapahtumista ilmaisua "anafylaktistyyppinen". Eniten haittatapahtumia ilmoitettiin Ranskassa. Eläinlääke tuli Ranskassa markkinoille vuonna 2009, jonka jälkeen ilmoitettuja haittatapahtumia esiintyi suhteessa myydyin valmisteiden määrään arviolta yhdellä eläimellä 860 hoidetusta eläimestä (yhdeksän haittatapahtumailmoitusta, jotka koskivat 69 eläintä, joista 18 kuoli). Arvioituaan haittatapahtumat Ranskan toimivaltainen viranomais piti valmisteen hyöty-riskisuhdetta epäsuotuisana, ja varotoimenpiteenä peruutti myyntiluvan Ranskassa siihen saakka, kunnes haittatapahtumien syy on tunnistettu ja ryhdytty korjaaviin toimiin.

Myyntiluvan haltija lopetti vapaaehtoisesti valmisteen myynnin maaliskuussa 2011, ensin Ranskassa ja sen jälkeen kaikissa asianosaisissa EU:n jäsenvaltioissa. Espanjan toimivaltainen viranomais peruutti myyntiluvan 11. huhtikuuta 2011 ja Italian 20. huhtikuuta 2011.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Neljässä EU:n jäsenvaltiossa on ilmoitettu haittatapahtumista, joihin liittyi anafylaktistyyppisiä reaktioita, joista osa johti kuolemaan. Tähän mennessä ilmoituksia ei ole tehty muissa 12 asiaan liittyvässä jäsenvaltiossa. Ilmoitusten määrässä on vaihtelua eri jäsenvaltioissa, eikä se näytä liittyvän suoraan myydyin valmisteen määrään. Valmistella on myyntilupa kuudessatoista jäsenvaltiossa, ja anafylaktistyyppisiä haittatapahtumia on ilmoitettu useimmin kolmessa näistä eli Belgiassa, Ranskassa ja Italiassa. Lisäksi Espanjassa, jossa valmistetta on myyty noin puolet koko EU:ssa rekisteröidystä myynnistä, on ilmoitettu tähän mennessä kaksi haittatapahtumaa. Ranskassa ilmoitettujen anafylaktistyyppisten tapahtumien esiintymistiheys oli arviolta 0,177 prosenttia tai 1 eläin 560 hoidettua eläintä kohti. Haittatapahtumien esiintymistiheys 1.4.2010 - 28.2.2011 oli EU:ssa arviolta noin 0,048 prosenttia (harvinainen), ja kuolleisuus arvioitiin noin 0,0087 prosentiksi (hyvin harvinainen).

Eläinlääkekomitea (CVMP) katsoi lääkevalvontatietojen (haittatapahtumailmoitusten) osoittavan, että ilmoitettujen anafylaktistyyppisten reaktioiden esiintymistiheys vaihteli EU:n jäsenvaltioissa. Eläinlääkekomitea tarkasteli ilmoitettuihin haittatapahtumiin mahdollisesti liittyvien myötävaikuttavien lisätekijöiden mahdollista vaikutusta. Lisätekijöitä olivat esimerkiksi laatu (erä) ja eläimiin liittyvät tekijät (rotu, ikä, herkkyys), vuorovaikutus ja/tai maantieteelliset tekijät. Tarkasteltavana oli myös ilmoitettujen haittatapahtumien ja valmisteeseen mahdollisesti liittyvien endotoksiinivaikutusten

mahdollinen yhteys. Näistä hypoteeseista ei kuitenkaan voitu tehdä luotettavia johtopäätöksiä arvioitujen tietojen perusteella. Kun myyntiluvan haltijan esittämät tiedot oli arvioitu, tietojen ei katsottu riittävän naudoille tarkoitetusta HIPRABOVIS PNEUMOS -injektionesteestä, emulsiosta, valmistetun injektionesteen annon jälkeen esiintyneiden anafylaktistyyppisten reaktioiden perimmäisen mekanismin tai tällaisiin tapahtumiin mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden tunnistamiseen.

Eläinlääkekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijan tukemia käynnissä olevia ja suunniteltuja tutkimuksia, joissa tutkitaan naudoille tarkoitetun HIPRABOVIS PNEUMOS -valmisteen ja anafylaktistyyppisten haittatapahtumien välistä mahdollista suhdetta. Yhdessä kliinisessä kokeessa tutkittiin, altistivatko nautojen RS-virusrokotteet haittatapahtumille naudoille tarkoitetun HIPRABOVIS PNEUMOS -valmisteen käytön jälkeen. Tutkimusolosuhteiden ja tutkimukseen osallistuneiden eläinten rajallisen määrän vuoksi ei voitu tehdä pitäviä johtopäätöksiä siitä, miksi kentällä havaitut anafylaktistyyppiset reaktiot ovat lisääntyneet, eikä antaa suosituksia siitä, millä toimilla tapahtumien riskiä saataisiin pienennettyä. Meneillään on toinen tutkimus nautojen RS-virusrokotteiden mahdollisesta roolista altistavana tekijänä, ja tuloksia odotetaan heinäkuun 2011 loppuun mennessä. Myyntiluvan haltija painotti nautojen RS-virusinfektion ja -rokotteen tutkimuksessa muiden haittatapahtumiin vaikuttavien mahdollisten riskitekijöiden poissulkemista. Suositeltiin, että myyntiluvan haltija jatkaisi kaikkien mahdollisten osatekijöiden tutkimuksia.

Eläinlääkekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijan ehdottamia toimia, jotka tähtäävät anafylaktistyyppisten reaktioiden riskin pienentämiseen valmisteen käytön jälkeen. Koska haittatapahtumien perimmäistä syytä ei ollut tunnistettu kyseisenä ajankohtana, valmisteyhteenvedoon ja tuotedokumentaatioon ehdotettuja muutoksia ei pidetty riittävänä keinona minimoida anafylaktistyyppisiä tapahtumia HIPRABOVIS PNEUMOS -valmisteen antamisen jälkeen hyväksytyssä käytössä. Vaikka valmisteyhteenvedon tekstiä voi olla hyödyllistä tarkistaa ilmoitettujen haittatapahtumien esiintymistiheyden ja vakavuuden osalta, tekstin muuttamisen ei katsottu ratkaisevan anafylaktistyyppisiä reaktioita koskevaa ongelmaa. Merkille pantiin, että myyntiluvan haltija lopetti valmisteen myynnin vapaaehtoisesti maaliskuussa 2011 kaikissa asiaan liittyvissä EU:n jäsenvaltioissa, joissa valmistelle on myönnetty myyntilupa.

Vaikka lääkevalvontatiedot ja myyntiluvan haltijan tekemän kliinisen tutkimuksen koko olivat rajallisia, eläinlääkekomitea katsoi käytettävissä olevat tiedot arvioituaan, että edellä mainitut havainnot viittaavat siihen, että havaittujen anafylaktistyyppisten tapahtumien ja naudoille annetun HIPRABOVIS PNEUMOS -valmisteen välillä on yhteys. Haittatapahtumien perimmäinen mekanismi ja niihin mahdollisesti liittyvät myötävaikuttavat tekijät on vielä selvitettävä. Laboratoriotutkimus on meneillään, mutta lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta ilmoitettujen anafylaktistyyppisten tapahtumien perimmäinen syy (tai syyt) voidaan määrittää.

3. Hyötyjen ja riskien arviointi

Naudoille tarkoitettu HIPRABOVIS PNEUMOS -injektioneste, emulsio, on tällä hetkellä ainoa EU:ssa hyväksytty rokote, jossa vaikuttavien aineiden yhdistelmään kuuluvat *Mannheimia haemolytica* ja *Histophilus somni*. Se lisää käytettävissä olevien rokotteiden valikoimaa. Rokotteen odotetaan edistävän lauman terveyttä ja hyvinvointia vähentämällä *Mannheimia haemolytica* (serotyyppi A1) ja *Histophilus somni* aiheuttamia kliinisiä oireita ja keuhkoleesioita naudoilla. Vaikka nautojen hengityselinsairauksilta suojaavat rokotteet edistävät tunnetusti eläinten terveyttä ja hyvinvointia ja niistä on taloudellista hyötyä, naudoille tarkoitettu HIPRABOVIS PNEUMOS -injektioneste, emulsio, ei ole välttämätön naudoille. EU-markkinoilla on hyviä vaihtoehtoisia keinoja *Mannheimia haemolytica* ja *Histophilus somni* aiheuttamien sairauksien saamiseksi hallintaan.

Valmisteen pääasialliset riskit liittyvät anafylaktistyyppisiin, jopa kuolemaan johtaneisiin tapahtumiin hoidetuilla eläimillä. Ranskassa ilmoitettujen anafylaktistyyppisten tapahtumien esiintyvyys oli arviolta

0,177 prosenttia tai 1 eläin 560 hoidettua eläintä kohti. Haittatapahtumien ilmaantuvuus valmisteen käytön jälkeen 1.4.2010–28.2.2011 EU:ssa oli arviolta 0,048 prosenttia (harvinainen) ja kuolleisuus 0,0087 prosenttia (hyvin harvinainen). Valmisteen käytön jälkeen esiintyneiden anafylaktistyyppisten esiintymistiheys nousi merkittävästi lokakuun 2010 jälkeen Belgiassa, Ranskassa ja Italiassa muihin asiaan liittyviin jäsenvaltioihin verrattuna. Markkinoille tulon jälkeiset turvallisuustiedot eivät osoita valmisteen aiheuttavan riskiä käyttäjälle, kuluttajalle tai ympäristölle.

Arvioidut tiedot viittaavat siihen, että nautojen rokottaminen HIPRABOVIS PNEUMOS -injektionesteellä, emulsiolla, ja joissakin EU:n jäsenvaltioissa viime aikoina lisääntyneet anafylaktistyyppiset tapahtumat ovat keskenään yhteydessä. Havaittujen tapahtumien perimmäistä mekanismia ja mahdollisia myötävaikuttavia tekijöitä ei tällä hetkellä tunneta, ja niitä tutkitaan parhaillaan. Koska perimmäinen syy (tai syyt) on vielä selvittämättä, haittatapahtumariskiä vähentäviä asianmukaisia toimia ei voitu määrittää. Varotoimenpiteenä myyntiluvan haltija on keskeyttänyt tuotteen myynnin Euroopan unionissa.

Koska korjaaviin toimiin ei voida tällä hetkellä ryhtyä, on olemassa mahdollisuus, että joissakin jäsenvaltioissa ilmoitettuja vakavia haittatapahtumia voi esiintyä myös niissä maissa, joissa niitä ei vielä ole esiintynyt. Valmisteen käytön aiheuttaman haittatapahtumien mahdollisen riskin vuoksi valmistetta ei pidetty hyväksyttävänä sen tarjoamiin hyötyihin verrattuna. Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että tuotteen yleinen hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa hyväksytyissä käytössä.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- anafylaktistyyppiset tapahtumat, joista osa johti kuolemaan ja joita esiintyi naudoille tarkoitetun HIPRABOVIS PNEUMOS -valmisteen käytön jälkeen, näyttävät olevan yhteydessä valmisteeseen
- havaittujen haittatapahtumien perimmäistä syytä ei ole vielä määritelty, eikä siten voida suositella erityisiä toimia sen poissulkemiseksi, että valmisteella olisi yhteys jopa kuolemaan johtavien anafylaktistyyppisten tapahtumien sellaiseen riskiin hyväksytyssä käytössä, jota ei voida hyväksyä
- eläinlääkekomitea katsoi, että naudoille tarkoitetun HIPRABOVIS PNEUMOS -injektionesteen, emulsion, yleinen hyöty-riskisuhde on epäsuotuisa hyväksytyssä käytössä

eläinlääkekomitea suosittelee direktiivin 2001/82/EY 83 artiklan 1 kohdan a alakohdan mukaisesti myyntilupien peruuttamista eläinlääkekomitean lausunnon liitteessä I luetelluilta eläinlääkevalmisteilta.

Peruutuksen kumoamisen ehdot

Kansalliset toimivaltaiset viranomaiset varmistavat viitejäsenvaltion koordinoimina, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijan on tutkittava havaittujen haittatapahtumien laadullisia ominaisuuksia sekä mahdolliset tekijät, jotka voisivat selittää havaitut alueelliset erot haittatapahtumissa, ja ehdotettava asianmukaisia toimia kyseisten haittatapahtumien riskin pienentämiseksi siten, että valmisteen hyöty-riskisuhde osoitetaan suotuisaksi valmisteyhteenvedon suositusten mukaisessa käytössä.