

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, farmacinių formų, stiprumo, gyvūnų rūšių ir rinkodaros teisės turėtojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis
Austrija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Belgija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Čekija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Danija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis
Prancūzija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Vokietija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Graikija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Vengrija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis
Airija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Italija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Lenkija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Portugalija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus

Valstybė narė ES/EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Farmacinė forma	Gyvūnų rūšis
Slovakija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Ispanija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Nyderlandai	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus
Jungtinė Karalystė	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ISPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	Inaktyvuota neląstelinė suspensija, kurioje yra A1 serotipo, A biotipo <i>Mannheimia haemolytica</i> leukotoksoidų pagal Eur. Ph. ir inaktyvuotų Bailie padermės <i>Histophilus somni</i> .	Injekcinė emulsija	Galvijai nuo 2 mėn. amžiaus

II priedas

Mokslinės išvados ir rinkodaros teisės(-ių) galiojimo sustabdymo pagrindas

BENDROJI HIPRABOVIS PNEUMOS INJEKČINĖS EMULSIJOS GALVIJAMS IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

1. Įvadas

HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinė emulsija galvijams yra inaktyvuota vakcina, skirta veršeliams nuo 2 mėn. amžiaus A1 serotipo *Mannheimia haemolytica* ir *Histophilus somni* sukeltiems klinikiniams požymiams ir plaučių pažeidimams mažinti.

Nuo 2010 m. spalio mėn. padidėjo pranešimų apie anafilaksinius reiškinius, kurių dalis sukėlė mirtį, skaičius (nuo 12 iki 24), ypač keturiose iš 16 Europos Sąjungos (ES) valstybių narių, kuriose šis preparatas yra registruotas. Šie pranešimai sukėlė susirūpinimą, kad reiškiniai gali būti susiję su HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams vartojimu. Nors nėra aišku, ar šie reiškiniai pasireiškė kaip „tikros“ anafilaksinės reakcijos, ar kaip panašūs klinikiniai požymiai, kuriuos sukėlė anafilaktoidiniai arba su endotoksinais susiję reiškiniai, tolimesniam nepageidaujamų reiškinių apibūdinimui vartojamas terminas „anafilaksinio tipo“ reiškiniai. Daugiausia nepageidaujamų reiškinių užregistruota Prancūzijoje. 2009 m., pateikus vaistą Prancūzijos rinkai, nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo įvertintas apytiksliai vienam iš 860 gydytų gyvūnų, siejant jį su parduoto vaisto kiekiu (devyni pranešimai apie nepageidaujamus reiškinius, kuriuose pakenkimai pasireiškė 69 gyvūnams, iš jų 18 mirė). Prancūzijos kompetentinga institucija, įvertinusi nepageidaujamus reiškinius, nusprendė, kad vaisto naudos ir rizikos santykis yra nepalankus, ir ėmėsi atsargumo priemonių, sustabdydama rinkodaros teisės galiojimą Prancūzijoje, kol bus nustatyta nepageidaujamų reiškinių priežastis ir įgyvendintos koregavimo priemonės.

2011 m. kovo mėn. rinkodaros teisės turėtojas savanoriškai sustabdė prekybą šiuo vaistu Prancūzijoje, o vėliau ir visose kitose susijusiose ES valstybėse narėse. Ispanijos ir Italijos nacionalinės kompetentingos institucijos sustabdė rinkodaros teisės galiojimą atitinkamai 2011 m. balandžio 11 ir 20 d.

2. Turimų duomenų aptarimas

Nepageidaujami reiškiniai, susiję su anafilaksinio tipo reakcijomis, kurių dalis sukėlė mirtį, buvo užregistruoti keturiose ES valstybėse narėse. Iki šiol kitose 12 valstybių narių nepageidaujamų reiškinių nebuvo užregistruota. Užregistruotų reiškinių dažnis skiriasi valstybėse narėse ir tiesiogiai neatspindi parduoto vaisto kiekio. Daugiausia anafilaksinio tipo nepageidaujamų reiškinių užregistruota trijose iš 16 valstybių narių, kuriose vaistas yra registruotas, t. y. Belgijoje, Prancūzijoje ir Italijoje. Be to, Ispanijoje, kurioje parduota apytiksliai pusė viso ES parduoto vaisto kiekio, iki šiol užregistruoti du nepageidaujami reiškiniai. Prancūzijoje anafilaksinio tipo reiškinių dažnis buvo įvertintas 0,177 % arba jie pasireiškia 1 iš 560 gydytų gyvūnų. Nuo 2010 m. balandžio 1 d. iki 2011 m. vasario 28 d. ES bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis apytiksliai buvo įvertintas 0,048 % (arba „retas“), o mirties dažnis apytiksliai buvo įvertintas 0,0087 % (arba „labai retas“).

Veterinarinių vaistų komitetas (CVMP) nusprendė, kad farmakologinio budrumo duomenys (pranešimai apie nepageidaujamus reiškinius) rodo skirtingą užregistruotų reiškinių, susijusių su anafilaksinio tipo reakcijomis, dažnį visoje ES. Komitetas apsvarstė galimą papildomų veiksnių įtaką užregistruotiems nepageidaujamiems reiškiniams, pvz., su kokybe (serija) susijusį poveikį, su gyvūnais susijusį poveikį (t. y. veisimąsi, amžių), sąveiką ir (ar) geografinius veiksniai. Buvo įvertintas užregistruotų nepageidaujamų reiškinių ir galimo endotoksino poveikio, susijusio su vaistu, galimas ryšys. Tačiau, įvertinus duomenis, galutinės išvados dėl šios hipotezės pateikti negalima. Įvertinus rinkodaros teisės

turėtojo pateiktus duomenis, buvo nuspręsta, kad nepakanka informacijos, kuria remiantis būtų galima nustatyti pagrindinį anafilaksinio tipo reiškinių, atsiradusių pavartojus HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams, mechanizmą arba galimus veiksnius, kurie gali turėti įtakos šių reiškinių atsiradimui.

Komitetas peržiūrėjo šiuo metu vykdomus ir planuojamus tyrimus, kuriuos remia rinkodaros teisės turėtojas, siekdamas ištirti galimą ryšį tarp HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams ir anafilaksinio tipo nepageidaujamų reiškinių. Vieno klinikinio tyrimo metu buvo tiriama galvijų respiratorinio sincitinio viruso vakcina, kaip galimas predisponuojantis veiksnys, kuri gali turėti įtakos nepageidaujamų reiškinių atsiradimui pavartojus HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams. Buvo nutarta, kad sąlygos, kuriomis tyrimas buvo atliktas, ir nedidelis skaičius į tyrimą įtrauktų gyvūnų buvo nepakankamas, kad būtų galima pateikti neabejotinas išvadas, siekiant išsiaiškinti anafilaksinio tipo reiškinių skaičiaus padidėjimą arba rekomenduoti šių reiškinių rizikos mažinimo priemones. Antrasis tyrimas, kurio metu taip pat tiriama galvijų respiratorinio sincitinio viruso vakcina, kaip galimas predisponuojantis veiksnys, tebevyksta ir tikimasi, kad tyrimo rezultatai bus pateikti iki 2011 m. liepos mėn. pabaigos. Buvo apsvaistytas rinkodaros teisės turėtojo ypatingas dėmesys dėl galvijų respiratorinio sincitinio viruso infekcijos arba vakcinacijos įtakos, kuri toliau bus nagrinėjama, siekiant paneigti kitus galimus rizikos veiksnius, sąlygojančius nepageidaujamų reiškinių atsiradimą. Rinkodaros teisės turėtojui rekomenduojama toliau tirti visus veiksnius, kurie gali turėti įtakos.

Komitetas apsvaistė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas priemones, kuriomis siekiama sumažinti anafilaksinio tipo reiškinių, pasireiškiančių pavartojus vaisto, riziką. Kadangi šiuo metu nėra nustatyta nepageidaujamų reiškinių atsiradimo priežastis, manoma, kad nepakanka pakeisti veterinarinio vaisto aprašą (VVA) ir preparato literatūros apžvalgą, siekiant sumažinti anafilaksinio tipo reiškinių, kurie pasireiškia pavartojus HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams pagal patvirtintas vartojimo sąlygas, riziką. Nors buvo svarstoma, kad ateityje būtų naudinga pežiūrėti VVA tekstą ir jame tiksliai atspindėti pranešamų nepageidaujamų reiškinių dažnį ir sunkumą, buvo nuspręsta, kad šis pakeitimas yra neadekvati priemonė dėl anafilaksinio tipo reiškinių. Buvo atkreiptas dėmesys, kad rinkodaros teisės turėtojas nuo 2011 m. kovo mėn. savanoriškai sustabdė prekybą vaistu visose susijusiose ES valstybėse narėse, kuriose jis yra registruotas.

CVMP, įvertinęs turimus duomenis, nusprendė, kad anksčiau minėtos išvados leidžia manyti, kad stebėti anafilaksinio tipo reiškiniai ir HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams vartojimas yra susiję, nors pripažino, kad farmakologinio budrumo duomenys ir klinikiniai tyrimai, kuriuos atliko rinkodaros teisės turėtojas, gali turėti trūkumų. Pagrindinis mechanizmas, lemiantis šių reiškinių atsiradimą, ir galimai tam įtakos turintys veiksniai dar turi būti išsiaiškinti. Šiuo metu vis dar vyksta laboratorinis tyrimas, tačiau reikia toliau tirti užregistruotų anafilaksinio tipo reiškinių atsiradimo priežastį (-is).

3. Naudos ir rizikos santykio įvertinimas

HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinė emulsija galvijams yra vienintelė ES registruota vakcina, kurios sudėtyje yra veikliųjų medžiagų, *Mannheimia haemolytica* ir *Histophilus somni*, derinys. Tai padidina esančių vakcinų pasirinkimo galimybę. Tikėtina, kad vakcina, sumažindama A1 serotipo *Mannheimia haemolytica* ir *Histophilus somni* sukeltus kliniskus požymius ir plaučių pažeidimus, palankiai veikia galvijų bandos sveikatą ir gerovę. Nors patvirtinta, kad vakcinacija prieš galvijų respiratorinę ligą sukelia teigiamą naudą gyvūnų sveikatai bei gerovei ir ekonomikai, HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinė emulsija nėra būtina vakcina galvijams. ES rinkoje yra įteisintos alternatyvios gydymo ir valdymo priemonės, kuriomis galima kontroliuoti *Mannheimia haemolytica* ir *Histophilus somni* sukeliamas ligas.

Pagrindinės su preparatu susijusios rizikos yra siejamos su anafilaksinio tipo reiškinių, kurių dalis sukėlė mirtį, pasireiškimu juo gydomiems gyvūnams. Prancūzijoje anafilaksinio tipo reiškinių dažnis buvo įvertintas 0,177 % vienam gyvūnui arba jie pasireiškia 1 iš 560 gydytų gyvūnų. Nuo 2010 m. balandžio 1 d. iki 2011 m. vasario 28 d. ES bendras užregistruotų nepageidaujamų reiškinių, pasireiškusių pavartojus vaisto, dažnis buvo įvertintas 0,048 % (arba „retas“), o nuo 2010 m. balandžio 1 d. iki 2011 m. vasario 28 d. mirties dažnis buvo įvertintas 0,0087 % (arba „labai retas“). Nuo 2010 m. spalio mėn. anafilaksinio tipo reiškinių, pasireiškusių pavartojus vaisto, dažnis labai padidėjo Belgijoje, Prancūzijoje ir Italijoje, palyginti su kitomis susijusiomis valstybėmis narėmis. Remiantis poregistraciniais saugumo duomenimis, nėra pagrindo manyti, kad vaistas sukelia riziką vartotojui, naudotojui arba aplinkai.

Įvertinti duomenys rodo galvijų vakcinacijos HIPRABOVIS PNEUMOS injekcine emulsija galvijams ir anafilaksinio tipo reiškinių, kurių neseniai padaugėjo kai kuriose ES valstybėse narėse, tarpusavio ryšį. Pagrindinis stebėtų reiškinių atsiradimo mechanizmas ir veiksniai, galintys turėti įtakos jų atsiradimui, šiuo metu yra nežinomi ir tiriami. Kadangi pagrindinė priežastis (-ys) dar nėra nustatyta, negalima paskirti tinkamų koregavimo priemonių, kurios padėtų sumažinti šių nepageidaujamų reiškinių riziką. Rinkodaros teisės turėtojas ėmėsi atsargumo priemonių, sustabdydamas prekybą vaistu ES.

Kadangi šiuo metu koregavimo priemonės negali būti įgyvendintos, negalima paneigti, kad sunkūs nepageidaujami reiškiniai, užregistruoti kai kuriose valstybėse narėse, taip pat gali pasireikšti kitose valstybėse narėse, kuriose jie iki šiol nebuvo užregistruoti. Buvo nutarta, kad pavartojus vaisto galima šių reiškinių keliama rizika, palyginti su preparato teikiama nauda, yra nepriimtina. CVMP nusprendė, kad bendras vaisto naudos ir rizikos santykis pagal šiuo metu patvirtintas vartojimo sąlygas yra neigiamas.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo pagrindas

Kadangi

- po HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams vartojimo pasireiškę užregistruoti anafilaksinio tipo nepageidaujami reiškiniai, kurių dalis sukėlė mirtį, yra susiję su šiuo vaistu;
- stebėtų nepageidaujamų reiškinių pagrindinė priežastis dar turi būti nustatyta, todėl negalima rekomenduoti jokių specifinių priemonių, kurios galėtų patvirtinti, kad preparatas, vartojamas pagal patvirtintas sąlygas, nėra susijęs su anafilaksinio tipo reiškiniais, kurių dalis sukėlė mirtį, riziką;
- CVMP nusprendė, kad pagal patvirtintas sąlygas vartojamos HIPRABOVIS PNEUMOS injekcinės emulsijos galvijams naudos ir rizikos santykis yra neigiamas;

taigi, CVMP pagal Direktyvos 2001/82/EB 83 straipsnio 1 dalies a punktą rekomenduoja sustabdyti veterinarinių vaistinių preparatų, kurie nurodyti CVMP nuomonės I priede, rinkodaros teisės galiojimą.

Rinkodaros teisės galiojimo sustabdymo panaikinimo sąlygos

Nacionalinės kompetetingos institucijos, koordinuojamos referencinės valstybės narės, užtikrins, kad rinkodaros teisės turėtojas įvykdys šias sąlygas:

rinkodaros teisės turėtojas turi ištirti stebėtų nepageidaujamų reiškinių kokybinę prigimtį; ištirti galimus veiksnius, kurie galėtų paaiškinti stebėtų nepageidaujamų reiškinių regioninius skirtumus; pasiūlyti tinkamas priemones, kurios gali sumažinti stebėtų nepageidaujamų reiškinių riziką ir įrodyti teigiamą naudos ir rizikos santykį, kai vaistas vartojamas pagal veterinarinio vaisto apraše pateikiamas rekomendacijas.