

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu un reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Eiropas Savienības/ Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas
Austrija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni</i> <i>Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Beļģija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni</i> <i>Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Čehijas Republika	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekčnĕ emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni</i> <i>Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Dānija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni</i> <i>Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma

Eiropas Savienības/ Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas
Francija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Vācija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Grieķija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Ungārija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph.</i> <i>Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus</i> <i>somni Bailie</i> celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma

Eiropas Savienības/ Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas
Īrija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu Ph. Eur. Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Itālija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu Ph. Eur. Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Polija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu Ph. Eur. Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Portugāle	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu Ph. Eur. Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma

Eiropas Savienības/ Eiropas Ekonomikas zonas dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas
Slovākija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčn emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph. Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Spānija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph. Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Nīderlande	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph. Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma
Apvienotā Karaliste	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPĀNIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> A biotipa A1 serotips, inaktivēta, šūnas nesaturoša suspensija, kas satur leikotoksoīdu <i>Ph. Eur.</i> Inaktivēts <i>Histophilus somni</i> Bailie celms	Emulsija injekcijām	Liellopi no 2 mēnešu vecuma

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanai

HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIJAS INJEKCIJĀM LIELLOPIEM UN SINONĪMISKU NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

1. Ievads

HIPRABOVIS PNEUMOS emulsija injekcijām liellopiem ir inaktivēta vakcīna, ko lieto, lai mazinātu *Mannheimia haemolytica* A1 serotipa un *Histophilus somni* izraisītās klīniskās pazīmes un plaušu bojājumus teļiem no divu mēnešu vecuma.

Kopš 2010. gada oktobra ir palielinājies ziņojumu skaits par iespējami anafilaktiskiem traucējumiem, kas dažos gadījumos beigušies letāli (no 12 līdz 24), visvairāk četrās no 16 Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīm, kurās preparāts ir reģistrēts. Šie ziņojumi ir izraisījuši bažas par iespējamo saistību ar *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsiju injekcijām liellopiem. Lai gan nebija skaidrs, vai šie traucējumi patiešām bija anafilaktiskas reakcijas vai tās bija līdzīgas klīniskās pazīmes, ko izraisījuši anafilaktoīdi vai ar andotoksīnu saistīti traucējumi, turpmāk tekstā, lai raksturotu ziņotās nevēlamās blakusparādības, tiek izmantots termins "anafilaktiska tipa reakcijas". Lielākais skaits ziņojumu par nevēlamām blakusparādībām saņemts Francijā. Aprēķināts, ka pēc sākotnējās laišanas apgrozībā Francijā 2009. gadā ziņojumu biežums par nevēlamām blakusparādībām saistībā ar pārdoto preparātu ir aptuveni vienam dzīvniekam no 860 ārstētiem dzīvniekiem (deviņi ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām, kas ietver 69 skartus dzīvniekus, no kuriem 18 nomira). Pēc nevēlamu blakusparādību novērtēšanas Francijas atbildīgā iestāde uzskatīja, ka preparātu ieguvuma un riska attiecība ir nelabvēlīga, un piesardzības nolūkā apturēja Francijā reģistrācijas apliecības darbību, līdz būs iespējams noteikt nevēlamu blakusparādību cēloni un veikt pasākumus tā novēršanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks brīvprātīgi pārtrauca preparāta tirdzniecību 2011. gada martā, sākotnēji Francijā un pēc tam visās citās iesaistītajās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Valstu atbildīgās iestādes reģistrācijas apliecību darbību Spānijā un Itālijā apturēja attiecīgi 2011. gada 11. un 20. aprīlī.

2. Pieejamo datu apspriešana

Ziņojumi par anafilaktiska tipa nevēlamām blakusparādībām, kas dažos gadījumos beigušās letāli, saņemti četrās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Pārējās 12 iesaistītajās dalībvalstīs ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām līdz šim nav saņemti. Ziņojumu biežums par nevēlamām blakusparādībām dalībvalstīs ir atšķirīgs un tieši neatspoguļo pārdotā preparāta daudzumu. Par anafilaktiska tipa nevēlamām blakusparādībām visbiežāk ziņots trijās no 16 dalībvalstīm, kurās preparāts ir reģistrēts: Beļģijā, Francijā un Itālijā. Papildus Spānijā, kur reģistrēta aptuveni puse kopējā Eiropas Savienībā pārdotā preparāta daudzuma, līdz šim saņemti divi ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām. Aprēķināts, ka Francijā ziņoto anafilaktiska tipa reakciju sastopamība ir 0,177 % jeb viens skarts dzīvnieks uz 560 ārstētiem dzīvniekiem. Aprēķināts, ka laika posmā no 2010. gada 1. aprīļa līdz 2011. gada 28. februārim kopējā nevēlamu blakusparādību sastopamība Eiropas Savienībā ir bijusi aptuveni 0,048 % (jeb "reta") un letālu gadījumu sastopamība – aptuveni 0,0087 % (jeb "ļoti reta").

Veterināro zāļu komiteja (CVMP) uzskatīja, ka farmakovigilances dati (ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām) liecināja, ka ziņojumu biežums par anafilaktiska tipa reakcijām Eiropas Savienībā ir dažāds. Komiteja ņēma vērā iespējamo papildu veicinošo faktoru nozīmi saistībā ar ziņotajām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, ar kvalitāti (sēriju) saistīta ietekme, ar dzīvniekiem saistīta ietekme (piemēram, šķirnes, vecuma nozīme); mijiedarbība un/vai ģeogrāfiskie faktori. Tika izskatīta iespējamā saistība starp ziņotajām nevēlamām blakusparādībām un iespējamo endotoksīna ietekmi

preparāta lietošanas dēļ. Tomēr pēc novērtētajiem datiem viennozīmīgu secinājumu par šīm hipotēzēm nevar izdarīt. Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto datu novērtēšanas uzskatīja, ka nav pietiekami informācijas, lai noteiktu anafilaktiska tipa reakciju pamatmehānismu pēc *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem lietošanas vai lai noteiktu iespējamus faktorus, kas varētu veicināt šādus traucējumus.

Komiteja pārskatīja notiekošos un plānotos pētījumus, kurus atbalsta reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai izpētītu iespējamo saistību starp *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsiju injekcijām liellopiem un anafilaktiska tipa nevēlamām blakusparādībām. Vienā klīniskajā pētījumā novērtēja liellopu respiratori sincitiālā vīrusa vakcīnu nozīmi kā iespējamo nevēlamu blakusparādību predisponējošu faktoru pēc *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem lietošanas. Uzskatīja, ka apstākļi, kādos pētījums tika veikts, un ierobežotais iesaistīto dzīvnieku skaits nebija pietiekams, lai izdarītu viennozīmīgus secinājumus un izskaidrotu lauka apstākļos novēroto anafilaktiska tipa reakciju skaita palielināšanos vai lai ieteiktu pasākumus šādu traucējumu riska mazināšanai. Otrs pētījums, kurā arī pētīja iespējamo liellopu respiratori sincitiālā vīrusa vakcīnu kā predisponējošā faktora nozīmi, aizvien turpinājās un tā rezultāti bija gaidāmi 2011. gada jūlija beigās. Uzskatīja, ka uzsvars, kādu reģistrācijas apliecības īpašnieks liek uz liellopu respiratori sincitiālā vīrusa infekcijas vai vakcinācijas nozīmes izpēti izslēdz citus iespējamus riska faktorus, kas var veicināt nevēlamu blakusparādību rašanos. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ieteica turpināt visu iespējamo veicinošo faktoru izpēti.

Komiteja ņēma vērā pasākumus, kādus reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis anafilaktiska tipa reakciju riska mazināšanai pēc preparāta lietošanas. Tā kā tolaik nebija noteikts novēroto nevēlamu blakusparādību pamatcēlonis, kopumā uzskatīja, ka zāļu aprakstā un preparāta literatūrā ierosinātās izmaiņas nav pietiekamas, lai mazinātu anafilaktiska tipa reakciju risku pēc *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem lietošanas reģistrētajos lietošanas apstākļos. Lai gan uzskatīja, ka var būt lietderīgi nākotnē pārskatīt zāļu apraksta tekstu, lai precīzāk atspoguļotu ziņoto nevēlamu blakusparādību sastopamības biežumu un smaguma pakāpi, tomēr atzina, ka šādas izmaiņas nav piemērots pasākums, lai atrisinātu jautājumu par anafilaktiska tipa reakcijām. Tika ņemts vērā, ka kopš 2011. gada marta reģistrācijas apliecības īpašnieks ir brīvprātīgi pārtraucis preparāta tirdzniecību visās iesaistītajās Eiropas Savienības dalībvalstīs, kurās preparāts ir reģistrēts.

Atzīstot farmakovigilances datiem piemītošos ierobežojumus un ierobežoto reģistrācijas apliecības īpašnieka veiktā klīniskā pētījuma lielumu, novērtējot pieejamos datus, CVMP secināja, ka iepriekš minētie konstatējumi sniedz pierādījumus, lai izteiktu aizdomas par iespējamu saistību starp novērotajām anafilaktiska tipa reakcijām un *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem lietošanu. Pamatmehānisms un ar reakcijām saistītie iespējamie veicinošie faktori vēl jānoskaidro. Pašlaik notiek laboratorisks pētījums, tomēr būs nepieciešami turpmāki pētījumi, lai noteiktu ziņoto anafilaktiska tipa reakciju pamatcēloni(pamatcēloņus).

3. Ieguvumu un riska novērtējums

HIPRABOVIS PNEUMOS emulsija injekcijām liellopiem pašlaik ir vienīgā Eiropas Savienībā reģistrētā vakcīna, kas satur aktīvo sastāvdaļu kombināciju – *Mannheimia haemolytica* un *Histophilus somni*. Tas palielina pieejamo vakcīnas iespēju klāstu. Paredzams, ka vakcīna labvēlīgi ietekmēs ganāmpulka veselību un labklājību, mazinot liellopiem *Mannheimia haemolytica* A1 serotipa un *Histophilus somni* izraisītās klīniskās pazīmes un plaušu bojājumus. Lai gan tiek atzīti ieguvumi, ko vakcinācija pret liellopu elpceļu slimību sniedz no dzīvnieku veselības, labklājības un ekonomikas viedokļa, *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsija injekcijām liellopiem netiek uzskatīta par absolūti nepieciešamu vakcīnu liellopiem. Eiropas Savienības tirgū ir pieejami apstiprināti alternatīvi ārstēšanas un pārvaldības rīki, lai kontrolētu *Mannheimia haemolytica* un *Histophilus somni* izraisītas slimības.

Galvenais ar preparātu saistītais risks ietver anafilaktiska tipa reakciju iespējamību ārstētiem dzīvniekiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Aprēķināts, ka Francijā ziņoto anafilaktiska tipa reakciju sastopamība ir 0,177 % jeb viens skarts dzīvnieks uz 560 ārstētiem dzīvniekiem. Aprēķināts, ka laika posmā no 2010. gada 1. aprīļa līdz 2011. gada 28. februārim kopējā nevēlamu blakusparādību sastopamība Eiropas Savienībā pēc preparāta lietošanas ir bijusi aptuveni 0,048 % (jeb "reta") un letālu gadījumu sastopamība – aptuveni 0,0087 % (jeb "ļoti reta"). Anafilaktiska tipa reakciju sastopamības biežums pēc preparāta lietošanas kopš 2010. gada oktobra Beļģijā, Francijā un Itālijā nozīmīgi palielinājās salīdzinājumā ar citām iesaistītajām dalībvalstīm. Ņemot vērā pēcreģistrācijas drošības datus, nav pierādījumu, ka preparāts izraisītu risku zāļu lietotājam, klientam vai videi.

Novērtētie dati liecina par saistību starp liellopu vakcināciju ar *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsiju injekcijām liellopiem un anafilaktiska tipa reakciju rašanos, kas pēdējā laikā palielinājusies dažās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Novēroto reakciju pamatmehānisms un iespējamie veicinošie faktori pašlaik nav zināmi un tiek pētīti. Tā kā pamatcēlonis(-ņi) vēl nav noteikts(-i), nav iespējams noteikt atbilstošus pasākumus šādu nevēlamu blakusparādību riska mazināšanai. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir īstenojis piesardzības pasākumus, lai apturētu preparāta tirdzniecību Eiropas Savienībā.

Tā kā pašlaik nav iespējams īstenot koriģējošus pasākumus, nevar izslēgt, ka nopietnās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots dažās dalībvalstīs, nevarētu rasties arī citās valstīs, kurās līdz šim tās nav novērotas. Uzskatīja, ka iespējamais šādu reakciju risks pēc preparāta lietošanas salīdzinājumā ar sniegtajiem ieguvumiem nav pieņemams. *CVMP* secināja, ka saskaņā ar reģistrētajiem lietošanas nosacījumiem, kopējā preparāta ieguvuma un riska attiecība nav labvēlīga.

Pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Tā kā:

- tā kā anafilaktiska tipa nevēlamām blakusparādībām, kas dažos gadījumos beigušās letāli un novērotas pēc *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem lietošanas konstatēta saistība ar šo preparātu;
- novēroto nevēlamu blakusparādību pamatcēlonis vēl nav noteikts un līdz ar to nav iespējams ieteikt specifiskus pasākumus, lai nodrošinātu, ka preparāts nav saistīts ar nepieņemamu dažkārt letālu anafilaktiska tipa reakciju risku, lietojot reģistrētajos lietošanas apstākļos;
- *CVMP* secināja, ka *HIPRABOVIS PNEUMOS* emulsijas injekcijām liellopiem ieguvuma un riska attiecība reģistrētajos lietošanas apstākļos nav labvēlīga;

tādēļ – saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 83. panta 1. punktu a) apakšpunktu – *CVMP* iesaka apturēt reģistrācijas apliecības darbību veterinārās medicīnas produktiem, kā izklāstīts *CVMP* atzinuma I pielikumā.

Nosacījumi apturēšanas atcelšanai

Valstu kompetentajām iestādēm atsauces dalībvalsts vadībā jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda šādus nosacījumus:

reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizpēta novēroto nevēlamu blakusparādību kvalitatīvais raksturs; jāizpēta iespējamie faktori, kas var izskaidrot saistībā ar nevēlamām blakusparādībām novērotās reģionālās atšķirības, un jāierosina piemēroti pasākumi šādu nevēlamu blakusparādību riska mazināšanai, lai pierādītu preparātam labvēlīgu ieguvuma un riska attiecību, lietojot to saskaņā ar zāļu aprakstā iekļautajiem ieteikumiem.