

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutisch e vorm	Diersoorten
Oostenrijk	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
België	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Tsjechië	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Denemarken	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Frankrijk	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutisch e vorm	Diersoorten
Duitsland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Griekenland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Hongarije	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Ierland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Italië	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutisch e vorm	Diersoorten
Polen	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Slowakije	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Spanje	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden
Nederland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutisch e vorm	Diersoorten
Verenigd Koninkrijk	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANJE	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotype A serotype A1, geïnactiveerde celvrije suspensie met leukotoxoid Ph. Eur. Geïnactiveerde <i>Histophilus somni</i> Bailie-stam	Emulsie voor injectie	Runderen vanaf 2 maanden

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIE VOOR INJECTIE VOOR RUNDEREN EN VERWANTE NAMEN

1. Inleiding

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen is een geïnactiveerd vaccin voor vermindering van de klinische verschijnselen en longlaesies die worden veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* serotype A1 en *Histophilus somni* bij kalveren vanaf 2 maanden.

Sinds oktober 2010 is het aantal meldingen die lijken op anafylactische voorvallen, waarvan enkele met fatale afloop, gestegen (van 12 tot 24), vooral in vier van de 16 lidstaten van de Europese Unie (EU) waar het middel is goedgekeurd. Deze meldingen hebben geleid tot bezorgdheid over een mogelijk verband met het gebruik van HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen. Hoewel het niet duidelijk was of dergelijke gebeurtenissen ook werkelijk 'echte' anafylactische reacties betroffen dan wel het resultaat waren van vergelijkbare klinische verschijnselen als gevolg van anafylactoïde of aan endotoxine gerelateerde gebeurtenissen, wordt hierna de term 'van het anafylactische type' gebruikt om de gemelde ongewenste voorvallen aan te duiden. Het grootste aantal van dergelijke voorvallen werd gemeld in Frankrijk. Nadat het middel in 2009 voor het eerst in Frankrijk op de markt was gebracht, werd de frequentie van ongewenste voorvallen die werden gemeld in relatie tot de hoeveel verkocht product, geschat op ongeveer 1 aangedaan dier op 860 behandelde dieren (negen meldingen van ongewenste voorvallen betroffen 69 aangedane dieren, waarvan er 18 overleden). Na beoordeling van de ongewenste voorvallen was de Franse bevoegde instantie van oordeel dat de baten/risicoverhouding voor het middel ongunstig was en schorste als voorzorgsmaatregel de vergunning voor het in de handel brengen in Frankrijk, tot de oorzaak van de ongewenste voorvallen kon worden vastgesteld en correctieve maatregelen tot uitvoer konden worden gebracht.

De houder van de handelsvergunning heeft in maart 2011 de verkoop van het middel vrijwillig stopgezet, in eerste instantie in Frankrijk en vervolgens in alle andere rapporterende EU-lidstaten. De handelsvergunningen in Spanje en Italië werden door de nationale bevoegde instanties geschorst op respectievelijk 11 en 20 april 2011.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Ongewenste voorvallen betreffende reacties van het anafylactische type, waarvan enkele met fatale afloop, zijn in vier EU-lidstaten gemeld. Tot nu toe zijn er in de overige 12 rapporterende lidstaten nog geen meldingen van dergelijke voorvallen gedaan. De frequentie van de gemelde voorvallen varieert binnen de lidstaten en lijkt niet direct een afspiegeling te zijn van de hoeveelheid verkocht product. Ongewenste voorvallen van het anafylactische type zijn het vaakst gemeld in drie van de 16 lidstaten waar het middel is goedgekeurd: België, Frankrijk en Italië. Ook in Spanje, waar ongeveer de helft van de totale verkoop in de EU wordt genoteerd, zijn tot nu toe twee van deze voorvallen gemeld. In Frankrijk werd de incidentie van voorvallen van het anafylactische type geschat op 0,177% of 1 aangedaan dier op 560 behandelde dieren. Tussen 1 april 2010 en 28 februari 2011 werd de algehele incidentie van ongewenste voorvallen in de EU geschat op ongeveer 0,048% (of 'zelden') en de incidentie van voorvallen met fatale afloop op ongeveer 0,0087% (of 'zeer zelden').

Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) was van oordeel dat uit de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking (meldingen van ongewenste voorvallen) bleek dat de frequentie van gemelde reacties van het anafylactische type binnen de EU varieert. Het CVMP

beoordeelde de mogelijke rol van andere bijdragende factoren met betrekking tot de gemelde voorvallen, zoals kwaliteitgerelateerde (batch) effecten, diergerelateerde effecten (bijv. ras, leeftijd, sensitiviteit), interacties en/of geografische factoren. Het potentiële verband tussen de gemelde voorvallen en mogelijke aan endotoxine gerelateerde effecten in samenhang met het middel werd in overweging genomen. Uit de beoordeelde gegevens kon echter geen definitieve conclusie worden getrokken inzake deze hypothesen. Na de beoordeling van de gegevens zoals gepresenteerd door houder van de handelsvergunning, werd met de mogelijkheid rekening gehouden dat er onvoldoende informatie was om het onderliggende mechanisme van voorvallen van het anafylactische type na toediening van HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie van runderen, of potentiële factoren die mogelijk aan dergelijke voorvallen bijdragen, te identificeren.

Het CVMP beoordeelde de lopende en geplande onderzoeken die werden ondersteund door de houder van de handelsvergunning naar het potentiële verband tussen HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen en ongewenste voorvallen van het anafylactische type. In één klinisch onderzoek werd de potentiële rol bestudeerd van vaccins met het bovine respiratoir-syncytieel virus als potentiële predisponerende factor voor de voorvallen na gebruik van HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen. Men was van oordeel dat de omstandigheden waaronder het onderzoek werd uitgevoerd, en het beperkte aantal in het onderzoek opgenomen dieren onvoldoende waren om definitieve conclusies te trekken om de toename van voorvallen van het anafylactische type zoals waargenomen in het veld te verklaren of maatregelen aan te bevelen om het risico van dergelijke voorvallen te verlagen. Een tweede onderzoek, waarin eveneens de potentiële rol van vaccins met het bovine respiratoir-syncytieel virus als predisponerende factor werd onderzocht, was nog gaande en de resultaten worden eind juli 2011 verwacht. Men was van mening dat de rol van infectie of vaccinatie met het bovine respiratoir-syncytieel virus, zoals benadrukt door de houder van de handelsvergunning, verder moest worden onderzocht om andere risicofactoren uit te sluiten die mogelijk zouden kunnen bijdragen aan de ongewenste voorvallen. Aanbevolen werd dat de houder van de handelsvergunning alle potentiële bijdragende factoren verder zou onderzoeken.

Het CVMP beoordeelde de maatregelen zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning om het risico van voorvallen van het anafylactische type na gebruik van het middel te verlagen. Omdat er voor de toentertijd waargenomen bijwerkingen geen onderliggende oorzaak kon worden vastgesteld, werden de veranderingen zoals voorgesteld voor de samenvatting van de productkenmerken en productinformatie – als geheel – niet als toereikend beschouwd om het risico van voorvallen van het anafylactische type na toediening van HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen onder goedgekeurde gebruiksvoorwaarden te minimaliseren. Hoewel men van oordeel was dat het zinvol kan zijn de tekst van de samenvatting van de productkenmerken in de toekomst te herzien om de frequentie en ernst van gemelde bijwerkingen beter weer te geven, werd een dergelijke verandering niet als een adequate maatregel beschouwd om het probleem inzake de voorvallen van het anafylactische type aan te pakken. Er werd opgemerkt dat de houder van de handelsvergunning al vanaf maart 2011 vrijwillig de verkoop van het middel had stopgezet in alle rapporterende EU-lidstaten waar het middel is goedgekeurd.

Hoewel de inherente beperkingen van de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking en de beperkte omvang van het door de houder van de handelsvergunning uitgevoerde klinische onderzoek werden erkend, concludeerde het CVMP na beoordeling van de beschikbare gegevens dat de bovengenoemde bevindingen aanwijzingen opleveren die duiden op een verband tussen de waargenomen voorvallen van het anafylactische type en de toediening van HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen. Het onderliggende mechanisme en potentiële bijdragende factoren aan de voorvallen moeten nog worden opgehelderd. Er wordt momenteel een laboratoriumonderzoek uitgevoerd, maar er is verder onderzoek noodzakelijk om de onderliggende oorzaak/oorzaken van de gemelde voorvallen van het anafylactische type te vast te stellen.

3. Beoordeling van de baten / risicoverhouding

HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen is momenteel het enige vaccin met de combinatie van de werkzame bestanddelen *Mannheimia haemolytica* en *Histophilus somni* dat in de EU is goedgekeurd. Het vergroot het aantal beschikbare keuzemogelijkheden voor vaccins. Het vaccin zou voordeel bieden voor de gezondheid en het welzijn van de kudde doordat het naar verwachting de klinische verschijnselen en longlaesies zal verminderen die door *Mannheimia haemolytica* serotype A1 en *Histophilus somni* bij runderen worden veroorzaakt. Hoewel de gezondheid en het welzijn van dieren en de economische voordelen van vaccinatie tegen luchtweginfectie ('bovine respiratory disease', BRD) worden erkend, is HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen geen essentieel vaccin voor runderen. Er zijn valide alternatieve instrumenten voor behandeling en aanpak op de EU-markt beschikbaar om de door *Mannheimia haemolytica* en *Histophilus somni* veroorzaakte ziekten te bestrijden.

De belangrijkste risico's van het middel hebben betrekking op potentiële voorvallen van het anafylactische type bij behandelde dieren, waarvan sommige een fatale afloop kenden. In Frankrijk werd de incidentie van dergelijk voorvallen geschat op 0,177% of 1 aangedaan dier op 560 behandelde dieren. De algehele incidentie in de EU van bijwerkingen gemeld na het gebruik van het middel was tussen 1 april 2010 en 28 februari 2011 naar schatting 0,048% (of 'zelden') en van voorvallen met fatale afloop 0,0087% (of 'zeer zelden'). De frequentie van voorvallen van het anafylactische type gemeld na gebruik van het middel is sinds oktober 2010 in België, Frankrijk en Italië duidelijk toegenomen in vergelijking met andere rapporterende lidstaten. Op grond van veiligheidsgegevens na vergunningverlening zijn er geen aanwijzingen dat het middel een risico vormt voor de gebruiker, de consument of het milieu.

De beoordeelde gegevens wijzen op een verband tussen vaccinatie van runderen met HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen en het optreden van voorvallen van het anafylactische type, dat in sommige EU-lidstaten de laatste tijd is toegenomen. Het onderliggende mechanisme voor de waargenomen voorvallen en potentiële bijdragende factoren zijn op dit moment onbekend en onderwerp van lopend wetenschappelijk onderzoek. Aangezien de onderliggende oorzaak/oorzaken nog niet is/zijn achterhaald, konden er geen passende correctieve maatregelen worden vastgesteld om het risico van dergelijke voorvallen te minimaliseren. De houder van de handelsvergunning heeft voorzorgsmaatregelen genomen om de verkoop van het middel in de EU stop te zetten.

Aangezien er op dit moment geen correctieve maatregelen ten uitvoer kunnen worden gebracht, kan niet worden uitgesloten dat de ernstige ongewenste voorvallen zoals gemeld in sommige lidstaten zich ook kunnen voordoen in andere landen waar dit tot nu toe nog niet het geval was. Het potentiële risico van dergelijke voorvallen na gebruik van het middel werd als niet aanvaardbaar beschouwd ten opzichte van de geboden voordelen. Het CVMP concludeerde dat de algehele baten/risicoverhouding van het middel onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden ongunstig is.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- ongewenste voorvallen van het anafylactische type, waarvan sommige met fatale afloop, die zijn gemeld na het gebruik van HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSIE VOOR INJECTIE voor runderen wijzen op een verband met het middel;
- de onderliggende oorzaak van de waargenomen ongewenste voorvallen nog niet is vastgesteld en er dus geen specifieke maatregelen konden worden aanbevolen om ervoor te zorgen dat het middel niet gepaard gaat met een onaanvaardbaar risico van voorvallen van het anafylactische type, waarvan sommige een fatale afloop kenden, onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden;
- het CVMP geconcludeerd heeft dat de baten/risicoverhouding voor HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsie voor injectie voor runderen ongunstig is onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden,

adviseert het CVMP daarom, overeenkomstig artikel 83, lid 1 onder a, van Richtlijn 2001/82/EG, de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vermeld in bijlage I bij het advies van het CVMP.

Voorwaarden verbonden aan de opheffing van de schorsing

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zien erop toe dat de houder van de handelsvergunning voldoet aan de volgende voorwaarden:

De houder van de handelsvergunning moet de kwalitatieve aard van de waargenomen ongewenste voorvallen onderzoeken, de potentiële factoren onderzoeken die de waargenomen regionale verschillen in het optreden van deze voorvallen kunnen verklaren en passende maatregelen voorstellen om het risico van dergelijke voorvallen te verkleinen en zo een gunstige baten/risicoverhouding aan te tonen voor het product wanneer het wordt gebruikt overeenkomstig de aanbevelingen van de samenvatting van de productkenmerken.