

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat a držiteľia povolenia na uvedenie na trh
v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Rakúsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Belgicko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Česká republika	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Dánsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Francúzsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Nemecko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Grécko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Maďarsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Írsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Taliansko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Poľsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Portugalsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ povolenia na uvedenie na trh	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat
Slovenská republika	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Španielsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Holandsko	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov
Spojené kráľovstvo	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIELSKO	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> biotyp A, sérotyp A1, inaktivovaná suspenzia bez buniek obsahujúca leukotoxoid podľa Európskeho liekopisu. Inaktivovaný Bailieho kmeň vírusu <i>Histophilus somni</i>	Injekčná emulzia	Hovädzí dobytok od veku 2 mesiacov

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolenia (povolení) na uvedenie na trh

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU HIPRABOVIS PNEUMOS INJEKČNÁ EMULZIA PRE HOVÄDZÍ DOBYTOK A SÚVISIACE NÁZVY

1. Úvod

Hiprabovis Pneumos injekčná emulzia pre hovädzí dobytok je inaktivovaná očkovacia látka na zmiernenie klinických príznakov a pľúcnych lézií zapríčinených vírusom Mannheimia haemolytica sérotyp A1 a vírusom Histophilus somni u teliat od veku 2 mesiacov.

Od októbra 2010 sa zvýšil počet hlásení o udalostiach podobných anafylaktickým reakciám (z 12 na 24), najmä v štyroch zo 16 členských štátov Európskej únie (EÚ), v ktorých je liek povolený, a niektoré prípady boli smrteľné. Tieto hlásenia vyvolali obavy týkajúce sa možnej súvislosti s použitím lieku Hiprabovis Pneumos injekčná emulzia pre hovädzí dobytok. Napriek tomu, že nebolo jasné, či takéto udalosti predstavujú skutočné anafylaktické reakcie alebo sú výsledkom podobných klinických príznakov v dôsledku anafylaktoidných udalostí alebo udalostí spojených s endotoxínom, na opísanie hlásených nežiaducich udalostí sa ďalej používa výraz „anafylaktický typ“. Najväčší počet nežiaducich udalostí bol hlásený vo Francúzsku. Po prvom uvedení lieku na trh vo Francúzsku v roku 2009 sa frekvencia nežiaducich udalostí hlásených v súvislosti s množstvom predaného lieku odhadla približne na jedno postihnuté zviera z 860 liečených zvierat (deväť hlásení o nežiaducich udalostiach zahŕňajúcich 69 postihnutých zvierat, z ktorých 18 zahynulo). Po vyhodnotení nežiaducich udalostí príslušný orgán vo Francúzsku konštatoval, že pomer prínosu a rizika lieku je nepriaznivý a vo Francúzsku pozastavil povolenie na uvedenie na trh v rámci preventívneho opatrenia, kým sa nezistí príčina nežiaducich udalostí a nezavedú sa nápravné opatrenia.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v marci 2011 dobrovoľne zastavil predaj lieku najprv vo Francúzsku, a potom vo všetkých ďalších dotknutých členských štátoch EÚ. Príslušné vnútroštátne orgány pozastavili povolenie na uvedenie na trh 11. apríla 2011 v Španielsku a 20. apríla 2011 v Taliansku.

2. Diskusia o dostupných údajoch

V štyroch členských štátoch EÚ boli hlásené nežiaduce udalosti týkajúce sa reakcií anafylaktického typu, pričom niektoré boli smrteľné. V ostatných 12 dotknutých členských štátoch neboli dosiaľ hlásené nijaké nežiaduce udalosti. Frekvencia hlásených udalostí v členských štátoch je rôzna a nezdá sa, že by priamo odrážala množstvo predaného lieku. Nežiaduce udalosti anafylaktického typu boli hlásené najčastejšie v troch zo 16 členských štátov, v ktorých je liek povolený, a to v Belgicku, Francúzsku a Taliansku. V Španielsku, kde sa predala približne polovica všetkých liekov EÚ, boli dosiaľ hlásené dve nežiaduce udalosti. Výskyt hlásených udalostí anafylaktického typu vo Francúzsku sa odhaduje na 0,177 % alebo 1 postihnuté zviera na 560 liečených zvierat. Od 1. apríla 2010 do 28. februára 2011 sa celkový výskyt nežiaducich udalostí v EÚ odhadoval približne na 0,048 % (alebo zriedkavé) a výskyt smrteľných prípadov sa odhadoval približne na 0,0087 % (alebo veľmi zriedkavé).

Výbor pre lieky na veterinárne použitie (CVMP) konštatoval, že z údajov dohľadu nad liekmi (hlásenia o nežiaducich udalostiach) vyplýva rôzna frekvencia hlásených udalostí anafylaktického typu v EÚ. Výbor vzal do úvahy možnú úlohu ďalších prispievajúcich faktorov v súvislosti s hlásenými nežiaducimi udalosťami, ako napríklad vplyv spojený s kvalitou (šaržami), vplyv týkajúci sa zvierat (napr. citlivosť v závislosti od plemena, veku), interakcie a/alebo geografické faktory. Vzal do úvahy aj potenciálnu súvislosť medzi hlásenými nežiaducimi udalosťami a možným vplyvom endotoxínu v súvislosti s liekom. Z vyhodnotených údajov však nebolo možné vyvodiť definitívny záver týkajúci sa týchto hypotéz. Na základe vyhodnotenia údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa konštatovalo, že

nie sú dostupné dostatočné informácie na zistenie základného mechanizmu udalostí anafylaktického typu po podaní lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok alebo potenciálnych faktorov, ktoré môžu prispieť k takýmto udalostiam.

Výbor preskúmal prebiehajúce a plánované štúdie, ktorými držiteľ povolenia na uvedenie na trh podporil výskum potenciálnej súvislosti medzi liekom HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok a nežiaducimi udalosťami anafylaktického typu. Jedno klinické skúšanie skúmalo možnú úlohu očkovacích látok obsahujúcich respiračný syncytiálny vírus hovädzieho dobytku ako potenciálny predispozičný faktor spôsobujúci nežiaduce udalosti po použití lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok. Usúdilo sa, že podmienky, za ktorých sa uskutočnila štúdia, a obmedzený počet zvierat v štúdiu boli nedostatočné na vyvodenie definitívnych záverov na vysvetlenie zvýšeného výskytu udalostí anafylaktického typu pozorovaných v teréne alebo na odporúčenie opatrení na zníženie rizika takýchto udalostí. Pokračuje druhá štúdia, ktorá tiež skúma potenciálnu úlohu očkovacích látok obsahujúcich respiračný syncytiálny vírus hovädzieho dobytku ako predispozičný faktor, a predpokladá sa, že výsledky budú známe do konca júla 2011. Konštatovalo sa, že dôraz, ktorý držiteľ povolenia na uvedenie na trh kladol na výskum úlohy infekcie v dôsledku respiračného syncytiálneho vírusu hovädzieho dobytku alebo na očkovanie, sleduje vylúčenie iných možných rizikových faktorov, ktoré môžu prispievať k nežiaducim udalostiam. Odporučilo sa, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej skúmal všetky potenciálne prispievajúce faktory.

Výbor vzal do úvahy opatrenia, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh na zmiernenie rizika udalostí anafylaktického typu po použití lieku. Keďže nie je známa základná príčina pozorovaných nežiaducich udalostí, navrhnuté zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku a literatúra o lieku sa celkovo nepovažovali za dostatočné na minimalizovanie rizika udalostí anafylaktického typu po podaní lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok za povolených podmienok použitia. Hoci sa usúdilo, že v budúcnosti môže byť vhodné zmeniť text súhrnu charakteristických vlastností lieku, aby presnejšie odrážal frekvenciu a závažnosť hlásených nežiaducich udalostí, takáto zmena sa nepovažovala za dostatočné opatrenie na vyriešenie otázky týkajúcej sa udalostí anafylaktického typu. Poznamenalo sa, že od marca 2011 držiteľ povolenia na uvedenie na trh dobrovoľne zastavil predaj lieku vo všetkých dotknutých členských štátoch EÚ, v ktorých je liek povolený.

Hoci výbor CVMP uznal prirodzené obmedzenia údajov z dohľadu nad liekmi a obmedzený rozsah klinickej štúdie, ktorú uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, po vyhodnotení dostupných údajov dospel k záveru, že uvedené zistenia poskytujú dôkaz naznačujúci súvislosť medzi pozorovanými udalosťami anafylaktického typu a podaním lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok. Základný mechanizmus a potenciálne prispievajúce faktory spojené s udalosťami sa musia objasniť. V súčasnosti pokračuje laboratórne skúšanie, na určenie základnej príčiny (príčin) hlásených udalostí anafylaktického typu však bude potrebný ďalší výskum.

3. Hodnotenie prínosu a rizika

HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok je v súčasnosti jediná očkovacia látka povolená v EÚ, ktorá obsahuje kombináciu účinných zložiek *Mannheimia haemolytica* a *Histophilus somni*. Zväčšuje sa tým rozsah dostupných možností očkovacích látok. Predpokladá sa, že táto očkovacia látka bude prínosom pre zdravie a dobré životné podmienky stád, keďže v prípade hovädzieho dobytku zmierňuje klinické príznaky a pľúcne lézie zapríčinené vírusmi *Mannheimia haemolytica* sérotyp A1 a *Histophilus somni*. Hoci sa uznáva prínos očkovania proti respiračnému ochoreniu hovädzieho dobytku pre zdravie a dobré životné podmienky zvierat a pre hospodársky prínos, HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok nie je základnou očkovacou

látkou pre hovädzí dobytok. Na trhu v EÚ sú dostupné aj iné schválené spôsoby liečby a kontroly ochorení zapríčinených vírusmi *Mannheimia haemolytica* a *Histophilus somni*.

Hlavné riziká spojené s liekom sa týkajú možnosti vzniku udalostí anafylaktického typu v prípade liečených zvierat, pričom niektoré prípady boli smrteľné. Výskyt hlásených udalostí anafylaktického typu vo Francúzsku sa odhaduje na 0,177 % alebo 1 postihnuté zviera na 560 liečených zvierat. Od 1. apríla 2010 do 28. februára 2011 sa celkový výskyt hlásených nežiaducich udalostí v EÚ po použití lieku odhadoval na 0,048 % (alebo zriedkavé) a výskyt smrteľných prípadov bol 0,0087 % (alebo veľmi zriedkavé). Frekvencia udalostí anafylaktického typu hlásených po použití lieku sa od októbra 2010 značne zvýšila v Belgicku, Francúzsku a Taliansku v porovnaní s inými dotknutými členskými štátmi. Na základe údajov o bezpečnosti z obdobia po udelení povolenia neexistujú nijaké dôkazy, že liek predstavuje riziko pre používateľa, spotrebiteľa alebo životné prostredie.

Z vyhodnotených údajov vyplýva súvislosť medzi očkovaním hovädzieho dobytku liekom HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok a výskytom udalostí anafylaktického typu, ktorý sa v poslednom čase v niektorých členských štátoch EÚ zvýšil. Základný mechanizmus pozorovaných udalostí a potenciálne prispievajúce faktory nie sú v súčasnosti známe a musia sa ďalej skúmať. Keďže hlavná príčina (príčiny) sa ešte neurčila, nemohli sa stanoviť príslušné nápravné opatrenia na minimalizovanie rizika takýchto nežiaducich udalostí. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil preventívne opatrenia na zastavenie predaja lieku v EÚ.

Keďže v súčasnosti sa nemôžu zaviesť nijaké nápravné opatrenia, nedá sa vylúčiť, že závažné nežiaduce udalosti hlásené v niektorých členských štátoch by sa mohli vyskytnúť aj v iných štátoch, ktoré dosiaľ neboli postihnuté. Potenciálne riziko takýchto udalostí po použití lieku sa považovalo za neprijateľné v porovnaní s prínosmi, ktoré poskytuje tento liek. Výbor CVMP dospel k záveru, že celkový pomer prínosu a rizika lieku je za povolených podmienok použitia nepriaznivý.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- nežiaduce udalosti anafylaktického typu, z ktorých niektoré boli smrteľné, hlásené po použití lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok naznačujú súvislosť s liekom;
- základná príčina pozorovaných nežiaducich udalostí sa zatiaľ neurčila, a preto sa nemohli odporučiť nijaké konkrétne opatrenia, aby sa zabezpečilo, že liek za povolených podmienok použitia sa nespája s neprijateľným rizikom udalostí anafylaktického typu, z ktorých niektoré boli smrteľné;
- výbor CVMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre hovädzí dobytok je za povolených podmienok použitia nepriaznivý;

výbor CVMP preto v súlade s článkom 83 ods. 1 písm. a) smernice 2001/82/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre veterinárne lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CVMP.

Podmienky odvolania pozastavenia

Príslušné vnútroštátne orgány koordinované referenčným členským štátom zabezpečia, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil tieto podmienky:

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má preskúmať kvalitatívny charakter pozorovaných nežiaducich udalostí, potenciálne faktory, ktoré môžu objasniť pozorované regionálne rozdiely v súvislosti s nežiaducimi udalosťami, a navrhnúť príslušné opatrenia na zmiernenie rizika výskytu takýchto nežiaducich udalostí, aby sa preukázal priaznivý pomer prínosu a rizika lieku pri používaní podľa odporúčaní uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku.