

Priloga I

Seznam imen, farmacevtske oblike, jakosti veterinarskega zdravila, živalskih vrst in imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Avstrija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Belgija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Češka	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Danska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Francija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJ	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Nemčija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Grčija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Madžarska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJ	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Irska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Italija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Poljska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Portugalska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta
Slovaška	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Španija	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Nizozemska	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev
Združeno kraljestvo	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ŠPANIJA	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Biotip A serotip A1, inaktivirana brezcelična suspenzija, ki vsebuje levkotoksoid po Evropski farmakopeji Inaktiviran <i>Histophilus somni</i> sev Bailie	Emulzija za injiciranje	Govedo od starosti 2 mesecev

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA HIPRABOVIS PNEUMOS EMULZIJA ZA INJICIRANJE ZA GOVEDO IN POVEZANIH IMEN

1. Uvod

Zdravilo HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo je inaktivirano cepivo za zmanjšanje kliničnih znakov in pljučnih lezij, ki jih povzročata *Mannheimia haemolytica* serotip A1 in *Histophilus somni*, pri teletih od starosti dveh mesecev.

Od oktobra 2010 se je povečalo število poročil (z 12 na 24) o anafilaktičnih dogodkih, med katerimi so bili tudi primeri s smrtnim izidom, predvsem v štirih od 16 držav članic Evropske unije (EU), v katerih je zdravilo odobreno. Ta poročila so sprožila zadržke glede možne povezave z uporabo zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo. Čeprav ni bilo jasno, ali taki dogodki predstavljajo „dejansko“ anafilaktično reakcijo ali pa so posledica podobnih kliničnih znakov zaradi dogodkov, povezanih z anafilaktoidi ali endotoksini, se v nadaljevanju za opisovanje neželenih dogodkov, o katerih so poročali, uporablja izraz „anafilaktični“. O največjem številu neželenih dogodkov so poročali v Franciji. Po začetku trženja v Franciji leta 2009 so ocenili, da se glede na količino prodanega zdravila neželeni dogodki, o katerih so poročali, pojavljajo pri približno eni prizadeti živali na 860 zdravljenih živali (devet poročil o neželenih dogodkih pri 69 prizadetih živalih, 18 od teh je poginilo). Po oceni neželenih dogodkov je francoski pristojni organ sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila neugodno in kot previdnosti ukrep začasno umaknil dovoljenje za promet z zdravilom v Franciji, dokler se ne pojasni vzrok neželenih učinkov in sprejmejo ustrezni popravni ukrepi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je marca 2011 prostovoljno zaustavil prodajo zdravila, najprej v Franciji in nato še v vseh drugih zadevnih državah članicah EU. Nacionalni pristojni organ v Španiji je dovoljenje za promet začasno umaknil 11. aprila 2011, v Italiji pa 20. aprila 2011.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

O neželenih dogodkih v zvezi z anafilaktičnimi reakcijami, med katerimi so bili tudi primeri s smrtnim izidom, so poročali v štirih državah članicah EU. Do danes v preostalih 12 zadevnih državah članicah niso poročali o nobenih neželenih dogodkih. Pogostost neželenih dogodkov se po državah članicah razlikuje in zdi se, da ne odraža neposredno količine prodanega zdravila. O anafilaktičnih neželenih dogodkih so najpogosteje poročali v treh od 16 držav članic, v katerih je bilo zdravilo odobreno, in sicer v Belgiji, Franciji in Italiji. V Španiji, kjer so prodali okoli polovico vseh zdravil v EU, so do zdaj poročali o dveh neželenih dogodkih. V Franciji je bila pojavnost anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali, ocenjena na 0,177 % ali 1 prizadeto žival na 560 zdravljenih živali. Med 1. aprilom 2010 in 28. februarjem 2011 je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov v EU ocenjena na okoli 0,048 % (ali „redki“), pojavnost smrtnosti pa na okoli 0,0087 % (ali „zelo redka“).

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je menil, da farmakovigilančni podatki (poročila o neželenih dogodkih) kažejo, da se pogostost dogodkov z anafilaktičnimi reakcijami, o katerih so poročali v EU, razlikuje. Odbor je upošteval morebitno vlogo drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na pojav neželenih dogodkov, o katerih so poročali, na primer vplivi kakovosti (serije); učinki, povezani z živalmi (npr. pasma, starostna občutljivost); interakcije in/ali zemljepisni dejavniki. Preučili so tudi možno povezavo med neželenimi dogodki, o katerih so poročali, in možnimi endotoksičnimi učinki, povezanimi z zdravilom. Vendar pa na podlagi ocenjenih podatkov ni bilo mogoče sprejeti končnega zaključka o teh hipotezah. Po oceni podatkov, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za

promet z zdravilom, je bilo ugotovljeno, da ni zadostnih informacij za določitev osnovnega mehanizma za anafilaktične dogodke po uporabi zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo ali drugih potencialnih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na take dogodke.

Odbor je pregledal potekajoče in načrtovane študije, ki jih podpira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ker želi s temi študijami raziskati možno povezavo med zdravilom HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo in anafilaktičnimi neželenimi dogodki. V enem kliničnem preskušanju so preučevali morebiten vpliv cepiv proti govejemu respiratornemu sincicijskemu virusu kot potencialnih predispozicijskih dejavnikov za neželene dogodke po uporabi zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo. Ugotovljeno je bilo, da pogoji, pod katerimi je bila študija izvedena, in omejeno število vključenih živali ne zadostujejo za dokončne sklepe, ki bi pojasnili povečano število opaženih anafilaktičnih dogodkov na terenu ali na podlagi katerih bi se lahko priporočili ukrepi za zmanjšanje tveganja za take dogodke. Druga študija, v kateri prav tako preučujejo morebiten vpliv cepiv proti govejemu respiratornemu sincicijskemu virusu kot predispozicijskih dejavnikov, še poteka, rezultati pa naj bi bili na voljo do konca julija 2011. Poudarek, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom namenil preučevanju vloge okužb z govejim respiratornim sincicijskim virusom ali cepiv, naj bi bil namenjen izključitvi drugih možnih dejavnikov tveganja, ki bi lahko vplivali na neželene dogodke. Priporočeno je bilo, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podrobneje preuči tudi vse ostale dejavnike, ki bi lahko imeli vpliv.

Odbor je preučil ukrepe, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za zmanjšanje tveganja za pojav anafilaktičnih dogodkov po uporabi zdravila. Ker takrat še ni bil ugotovljen osnovni vzrok za pojav opaženih neželenih dogodkov, je veljalo, da predlagane spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila in literature o zdravilu pri odobrenih pogojih uporabe ne zadostujejo v celoti za zmanjšanje tveganja za anafilaktične dogodke po uporabi zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo. Čeprav so menili, da bi bila v prihodnosti koristna sprememba besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila, tako da bi natančneje odražalo pogostost in resnost neželenih dogodkov, o katerih so poročali, pa so za take spremembe menili, da niso zadosten ukrep za reševanje težav v zvezi z anafilaktičnimi dogodki. Poudarjeno je bilo, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom marca 2011 prostovoljno ustavil prodajo zdravila v vseh zadevnih državah članicah EU, v katerih je bilo zdravilo odobreno.

Ob upoštevanju omejitev farmakovigilančnih podatkov in omejene velikosti klinične študije, ki jo je izvedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CVMP po oceni razpoložljivih podatkov sklenil, da navedene ugotovitve zagotavljajo dokaz, ki kaže na povezavo med opaženimi anafilaktičnimi dogodki in uporabo zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo. Osnovni mehanizem in dejavnike, ki bi lahko vplivali na te dogodke, je treba še pojasniti. Trenutno poteka laboratorijsko preskušanje, vendar bodo potrebne nadaljnje raziskave za določitev osnovnih vzrokov za pojav anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali.

3. Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Zdravilo HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo je trenutno edino odobreno cepivo v EU, ki vsebuje kombinacijo zdravilnih učinkovin *Mannheimia haemolytica* in *Histophilus somni*. Povečuje nabor razpoložljivih možnosti za cepljenje. Cepivo naj bi koristilo zdravju in dobremu počutju črede z zmanjševanjem kliničnih znakov in pljučnih lezij, ki jih pri govedu povzročata *Mannheimia haemolytica* serotip A1 in *Histophilus somni*. Medtem ko so zdravje in dobrobit živali ter ekonomske in druge koristi cepiv proti goveji respiratorni bolezni dobro znani, pa zdravilo HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo ni osnovno cepivo za govedo. Na tržišču EU so na voljo odobrena nadomestna terapevtska sredstva in orodja za obvladovanje bolezni, ki jih povzročata *Mannheimia haemolytica* in *Histophilus somni*.

Glavno tveganje, povezano z uporabo zdravila, je pojav anafilaktičnih dogodkov pri zdravljenih živalih, med katerimi so tudi primeri s smrtnim izidom. V Franciji je bila pojavnost anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali, ocenjena na 0,177 % ali 1 prizadeto žival na 560 zdravljenih živali. Med 1. aprilom 2010 in 28. februarjem 2011 je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov, o katerih so poročali po uporabi zdravila, ocenjena na 0,048 % (ali „redki“), pojavnost smrtnosti v tem obdobju pa je bila 0,0087 % (ali „zelo redka“). Pogostnost anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali po uporabi zdravila, se je od oktobra 2010 v primerjavi z drugimi zadevnimi državami članicami bistveno povečala v Belgiji, Franciji in Italiji. Na podlagi podatkov o varnosti po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ni nobenih dokazov, da zdravilo predstavlja tveganje za uporabnika, potrošnika ali okolje.

Ovrednoteni podatki kažejo na povezavo med cepljenjem goveda z zdravilom HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo in pojavnostjo anafilaktičnih dogodkov, ki se je nedavno v nekaterih državah članicah EU povečala. Trenutno so osnovni mehanizem opaženih dogodkov in možni dejavniki, ki bi lahko nanje vplivali, neznani in se preučujejo v potekajočih raziskavah. Ker osnovni vzroki še niso bili ugotovljeni, ni bilo mogoče določiti ustreznih popravnih ukrepov za zmanjšanje tveganja za pojav teh neželenih dogodkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je sprejel previdnostne ukrepe za zaustavitev prodaje zdravila v EU.

Ker trenutno ni mogoče začeti izvajati korektivnih ukrepov, ni mogoče izključiti možnosti, da se lahko hudi neželeni dogodki, o katerih so poročali v nekaterih državah članicah, pojavijo tudi v drugih, ki do danes še niso bile prizadete. Možno tveganje za pojav takih dogodkov po uporabi zdravila je štelo za nesprejemljivo v primerjavi s koristmi tega zdravila. CVMP je sklenil, da pri odobrenih pogojih uporabe skupno razmerje med koristmi in tveganji tega zdravila ni ugodno.

Podlaga za začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Anafilaktični neželeni dogodki, med katerimi so bili tudi primeri s smrtnim izidom in o katerih so poročali po uporabi zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo, kažejo na povezavo z zdravilom.
- Osnovni vzrok opaženih neželenih dogodkov še ni bil ugotovljen in zato pri odobrenih pogojih uporabe ni bilo mogoče priporočiti nobenih posebnih ukrepov, ki bi zagotovili, da zdravilo ni povezano s nesprejemljivim tveganjem za anafilaktične dogodke, med katerimi so tudi primeri s smrtnim izidom.
- CVMP je sklenil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila HIPRABOVIS PNEUMOS Emulzija za injiciranje za govedo pri odobrenih pogojih uporabe neugodno.

Zato CVMP v skladu s členom 83(1)(a) Direktive 2001/82/ES priporoča začasni umik dovoljenj za promet z veterinarskimi zdravili, navedenimi v Prilogi I mnenja CVMP.

Pogoji za preklic začasnega umika

Pristojni nacionalni organi, ki jih koordinira referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednje pogoje:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora preučiti kakovost opaženih neželenih dogodkov, preučiti možne dejavnike, ki bi lahko pojasnili opažene regionalne razlike pri pojavljanju teh neželenih dogodkov, predlagati ustrezne ukrepe za zmanjšanje tveganja za pojav takih neželenih dogodkov ter dokazati ugodno razmerje med koristmi in tveganji zdravila pri uporabi v skladu s priporočili, navedenimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila.