

Bilaga I

**Förteckning över det veterinärmedicinska läkemedlets namn,
läkemedelsform, styrka, djurslag och innehavare av
godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsfor- m	Djurslag
Österrike	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Belgien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Tjeckien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Danmark	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsfor- m	Djurslag
Frankrike	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Tyskland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Grekland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Ungern	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder

Medlems- stat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsfor- m	Djurslag
Irland	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Italien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Polen	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Portugal	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder

Medlems- stat EU / EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsfor- m	Djurslag
Slovakien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Spanien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Nederländerna	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder
Storbritannien	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) SPANIEN	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> , biotyp A serotyp A1, inaktiverad acellulär suspension innehållande leukotoxoid Ph. Eur. Inaktiverad <i>Histophilus somni</i> , Bailie-stam	Injektionsvätska, emulsion	Nötkreatur från 2 månaders ålder

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännande för försäljning

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV HIPRABOVIS PNEUMOS INJEKTIONSVÄTSKA, EMULSION, FÖR NÖTKREATUR, OCH ASSOCIERADE NAMN

1. Inledning

HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur är ett inaktiverat vaccin för att minska kliniska tecken och lunglesionser orsakade av *Mannheimia haemolytica* serotyp A1 och *Histophilus somni* hos kalvar från 2 månaders ålder.

Sedan oktober 2010 har antalet rapporter om anafylaxiliknande händelser ökat (från 12 till 24), några av dem med dödlig utgång, i främst fyra av de 16 EU-medlemsstater där läkemedlet är godkänt. Dessa rapporter gav upphov till farhågor om ett eventuellt samband med användningen av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur. Även om det inte var klarlagt om dessa händelser representerade "verkliga" anafylaktiska reaktioner eller om de berodde på anafylaktoida eller endotoxinrelaterade händelser med samma kliniska tecken, används nedan termen "anafylaxiliknande" för att beskriva de rapporterade oönskade händelserna. Flest antal oönskade händelser rapporterades i Frankrike. Efter att läkemedlet släpptes på marknaden i Frankrike 2009 uppskattas frekvensen av oönskade händelser i förhållande till försäljningsvolymen uppgå till ungefär 1 av 860 behandlade djur (nio rapporter om oönskade händelser hos 69 drabbade djur, av vilka 18 avled). Efter utvärdering av de oönskade händelserna ansåg den franska behöriga myndigheten att nytta-riskförhållandet för läkemedlet var negativt och som en försiktighetsåtgärd upphävde man tillfälligt godkännandet för försäljning i Frankrike tills orsaken till de oönskade händelserna kunde identifieras och korrigerande åtgärder genomföras.

Innehavaren av godkännande för försäljning stoppade i mars 2011 självmant försäljningen av läkemedlet, till att börja med i Frankrike och därefter i alla övriga berörda medlemsstater i EU. Godkännandena för försäljning i Spanien och Italien upphävdes tillfälligt den 11 respektive 20 april av de nationella behöriga myndigheterna.

2. Diskussion om tillgängliga data

Oönskade händelser i form av anafylaxiliknande reaktioner, några av dem med dödlig utgång, har rapporterats i fyra EU-medlemsstater. Hittills har inga oönskade händelser rapporterats i övriga 12 berörda medlemsstater. Frekvensen av rapporterade händelser varierar i de olika medlemsstaterna och tycks inte direkt återspegla försäljningsvolymen av läkemedlet. De flesta rapporter om anafylaxiliknande oönskade händelser kommer från tre av de 16 medlemsstater där läkemedlet är godkänt, nämligen Belgien, Frankrike och Italien. I Spanien, som står för ungefär hälften av den totala försäljningen i EU av läkemedlet, har det hittills dessutom rapporterats två oönskade händelser. I Frankrike uppskattades incidensen av rapporterade anafylaxiliknande händelser till 0,177 procent, dvs. 1 av 560 behandlade djur drabbades. Mellan den 1 april 2010 och den 28 februari 2011 uppskattades den totala incidensen av oönskade händelser i EU till ungefär 0,048 procent ("sällsynta") och incidensen av fall med dödlig utgång uppskattades till ungefär 0,0087 procent ("mycket sällsynta").

Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ansåg att uppgifter från systemet för säkerhetsövervakning (rapporter om oönskade händelser) tydde på att frekvensen av rapporterade händelser med anafylaxiliknande reaktioner varierade inom EU. Kommittén övervägde vilken roll ytterligare bidragande faktorer eventuellt spelar i förhållande till de rapporterade oönskade händelserna, såsom kvalitetsrelaterade effekter (relaterade till tillverkningsprocess), djurrelaterade

effekter (t.ex. ras, ålder, känslighet), interaktioner och/eller geografiska faktorer. Kommittén beaktade även det eventuella sambandet mellan de rapporterade oönskade händelserna och möjliga endotoxinrelaterade effekter av läkemedlet. På grundval av de utvärderade uppgifterna kunde emellertid ingen definitiv slutsats dras om dessa hypoteser. Efter utvärdering av de data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in, fann kommittén att det saknades tillräcklig information för att identifiera den underliggande mekanismen för anafylaxiliknande händelser efter administrering av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur, eller eventuella bidragande faktorer till sådana händelser.

Kommittén granskade de pågående och planerade studier som stöds av innehavaren av godkännande för försäljning med syftet att undersöka det eventuella sambandet mellan HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur, och anafylaxiliknande oönskade händelser. I en klinisk studie undersöktes vilken eventuell roll vacciner mot bovint respiratoriskt syncytialvirus skulle kunna ha som predisponerande faktor för de oönskade händelserna efter användning av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur. Man ansåg att de villkor under vilka studien genomfördes och det begränsade antalet djur som ingick inte medgav några definitiva slutsatser för att förklara ökningen av de observerade anafylaxiliknande händelserna på området eller för att rekommendera åtgärder för att minska risken för sådana händelser. En andra studie pågick, där man också undersökte vilken roll vacciner mot bovint respiratoriskt syncytialvirus kan ha som predisponerande faktor. Resultaten förväntas vara klara i slutet av juli 2011. CVMP ansåg att innehavaren av godkännande för försäljning fokuserade så mycket på att undersöka den roll infektion eller vaccination med bovint respiratoriskt syncytialvirus spelar att andra möjliga riskfaktorer som kan bidra till de oönskade händelserna exkluderades. Kommittén rekommenderade att innehavaren av godkännande för försäljning vidare undersöker samtliga eventuella bidragande faktorer.

Kommittén ansåg att de föreslagna åtgärderna från innehavaren av godkännande för försäljning minskade risken för anafylaxiliknande händelser efter användning av läkemedlet. Eftersom det för närvarande inte finns någon identifierad underliggande orsak till de observerade oönskade händelserna ansågs de föreslagna ändringarna i produktresumén och produktinformationen generellt inte vara tillräckliga för att minimera risken för anafylaxiliknande händelser efter administrering av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur, under godkända användningsvillkor. Trots att man ansåg att det längre fram kan vara värdefullt att ändra texten i produktresumén för att på ett mer korrekt sätt återspegla de rapporterade oönskade händelsernas frekvens och allvarlighetsgrad, ansåg man inte att en sådan ändring var en tillräcklig åtgärd för att bemöta farhågorna om anafylaxiliknande händelser. Det noterades att innehavaren av godkännande för försäljning sedan mars 2011 självant stoppat försäljningen av läkemedlet i alla berörda medlemsstater i EU där läkemedlet är godkänt.

Även om CVMP är medveten om de systemrelaterade begränsningarna i data från säkerhetsövervakningen och den begränsade storleken av den kliniska studie som genomförts av innehavaren av godkännande för försäljning, fann kommittén efter granskning av tillgängliga data att ovan nämnda resultat ger tillräckliga belägg för att kunna anta ett samband mellan de observerade anafylaxiliknande händelserna och administrering av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur. Den underliggande mekanismen och eventuella bidragande faktorer som är associerade med händelserna återstår emellertid fortfarande att klarlägga. En laboratoriestudie pågår för närvarande men ytterligare undersökningar krävs för att fastställa den (de) underliggande orsaken (orsakerna) till de rapporterade anafylaxiliknande händelserna.

3. Utvärdering av nytta / risk

HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur, är det enda vaccin som för närvarande är godkänt i EU med en kombination av de aktiva beståndsdelarna

Mannheimia haemolytica och *Histophilus somni*. Det ökar antalet tillgängliga alternativa vacciner. Vaccinet förväntas få en positiv inverkan på djurbesättningarnas hälsa och välbefinnande genom att det minskar kliniska tecken och lunglesioner orsakade av *Mannheimia haemolytica* serotyp A1 och *Histophilus somni* hos nötkreatur. Samtidigt som kommittén inser att vaccination mot bovina respiratoriska sjukdomar är positivt för djurens hälsa och välbefinnande samt innebär ekonomiska fördelar, är HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur inte ett livsviktigt vaccin för nötkreatur. Det finns effektiva alternativa behandlingar och metoder på EU-marknaden för behandling och kontroll av sjukdomar orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Histophilus somni*.

De huvudsakliga riskerna med läkemedlet rör potentialen för anafylaxiliknande händelser hos behandlade djur, några med dödlig utgång. I Frankrike uppskattades incidensen av rapporterade anafylaxiliknande händelser till 0,177 procent, dvs. 1 av 560 behandlade djur drabbades. Mellan den 1 april 2010 och den 28 februari 2011 uppskattades den totala incidensen av oönskade händelser i EU till 0,048 procent ("sällsynta") och incidensen av fall med dödlig utgång till 0,0087 procent ("mycket sällsynta"). Sedan oktober 2010 har frekvensen av rapporterade anafylaxiliknande händelser efter användning av läkemedlet ökat betydligt i Belgien, Frankrike och Italien jämfört med i andra berörda medlemsstater. Baserat på säkerhetsdata efter godkännandet för försäljning finns det inga belägg för att läkemedlet utgör någon risk för användare, konsumenter eller miljö.

De utvärderade uppgifterna tyder på ett samband mellan vaccination av nötkreatur med HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur och förekomsten av anafylaxiliknande händelser, som på sista tiden ökat i vissa EU-medlemsstater. Den underliggande mekanismen för de observerade händelserna och eventuella bidragande faktorer är för närvarande okända och föremål för pågående forskning. Eftersom de underliggande orsakerna ännu inte fastställts kunde inga lämpliga korrigerande åtgärder identifieras för att minimera risken för sådana oönskade händelser. Innehavaren av godkännande för försäljning har vidtagit försiktighetsåtgärder genom att stoppa försäljningen av läkemedlet i EU.

Eftersom inga korrigerande åtgärder för närvarande kan genomföras kan det inte uteslutas att de allvarliga oönskade händelser som rapporterats i vissa medlemsstater även kan inträffa i andra stater som hittills inte drabbats. Den eventuella risken för sådana händelser efter användning av läkemedlet ansågs inte acceptabel jämfört med nyttan av läkemedlet. CVMP kom fram till att det totala nytta-riskförhållandet för läkemedlet är negativt under de godkända användningsvillkoren.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännanden för försäljning

I enlighet med artikel 83.1 i direktiv 2001/82/EG rekommenderar CVMP ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning av de veterinärmedicinska läkemedel som återfinns i bilaga I i CVMP:s yttrande, med beaktande av följande:

- anafylaxiliknande oönskade händelser, några med dödlig utgång, som rapporterats efter användning av HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur tyder på ett samband med läkemedlet
- den underliggande orsaken till de observerade oönskade händelserna är fortfarande inte klarlagd och följaktligen kan inga särskilda åtgärder rekommenderas för att garantera att läkemedlet inte har samband med en oacceptabel risk för anafylaxiliknande händelser, några med dödlig utgång, under de godkända användningsvillkoren
- CVMP fann att nytta-riskförhållandet för HIPRABOVIS PNEUMOS injektionsvätska, emulsion, för nötkreatur är negativt under de godkända användningsvillkoren.

Villkor för återkallande av det tillfälliga upphävandet

Berörda nationella myndigheter ska, under samordning av referensmedlemsstaten, se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännandet för försäljning:

Innehavaren av godkännande för försäljning ska undersöka kvaliteten av de observerade oönskade händelserna samt undersöka vilka eventuella faktorer som kan förklara de regionala skillnader som observerats för de oönskade händelserna. Vidare ska innehavaren av godkännande för försäljning föreslå lämpliga åtgärder för att minska risken för dessa oönskade händelser för att kunna påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedlet vid användning enligt rekommendationerna i produktresumén.