

## **Приложение I**

**Списък на наименования, фармацевтични форми,  
концентрации на ветеринарномедицинските продукти,  
видове животни, начин на приложение, притежатели на  
лиценз за употреба в държавите-членки**

Държава-членка	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение
Белгия	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
България	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Чехия	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Естония	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Франция	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Германия	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране

Държава-членка	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение
Гърция	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Унгария	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Ирландия	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Италия	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Литва	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinė emulsija	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Латвия	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране

Държава-членка	Притежател на лиценз за употреба	Наименование на продукта	Фармацевтична форма	Концентрация	Видове животни	Честота и начин на приложение
Полша	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Португалия	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Румъния	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Словения	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 LUXEMBOURG	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Словакия	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране

<b>Държава-членка</b>	<b>Притежател на лиценз за употреба</b>	<b>Наименование на продукта</b>	<b>Фармацевтична форма</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Видове животни</b>	<b>Честота и начин на приложение</b>
Испания	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Холандия	Pfizer Animal Health BV Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel P.O. Box 37 2900 AA Capelle a/d IJssel THE NETHERLANDS	PREGSURE BVD	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране
Великобритания	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Инжекционна емулсия	за предизвикване на слаб геометричен серонеутрализиращ титър при морски свинчета, най-малко 5.6 log <sub>2</sub>	Едри преживни животни (крави и юници).	Подкожно инжектиране

## **Приложение II**

### **Научни заключения и основания за спиране на лицензите за употреба**

# ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА Pregsure BVD И СВЪРЗАНИТЕ С НЕГО ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

## 1. Въведение

Pregsure BVD е инактивирана ваксина за имунизация на женски говеда за превенция на заразяване с вирус на вирусна диария по говедата (BVDV) тип 1 (цитопатогенен щам 5960) чрез трансплацентарно инфектиране и за предотвратяване на раждането на телета, инфектирани с BVDV тип 1.

От март 2009 г. над 400 нежелани случаи на говежда неонатална панцитопения (засягаща над 2000 животни) са докладвани в единадесет държави-членки на Европейския съюз (ЕС), където е разрешена ваксината. Тези доклади повдигат въпроса за потенциална връзка с приложението на Pregsure BVD.

Германия е държавата-членка, където са докладвани най-много нежелани случаи на неонатална панцитопения. След оценка на докладите на нежелани случаи на говежда неонатална панцитопения вследствие на приложението на Pregsure BVD и на епидемиологични данни и резултатите от проучване за говеждата неонатална панцитопения, германските власти (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) поставят под въпрос съотношението полза/риск за продукта.

Притежателят на лиценза за употреба доброволно прекратява продажбата на продукта в Германия през април 2010 г. и в другите засегнати държави-членки на ЕС през юни 2010 г.

## 2. Обсъждане на наличните данни

### ***Оценка на потенциалната връзка между развитието на говежда неонатална панцитопения при телета и ваксинирането на майки с Pregsure BVD и свързаните с него имена.***

В единадесет държави-членки на ЕС е докладвано развитие на говежда неонатална панцитопения. Честотата на докладите за нежелани реакции с признаци, типични за говежда неонатална панцитопения, в стада, където Pregsure BVD е бил една от използваните ваксини, е различна в различните засегнати държави-членки, а в някои държави-членки, напр. Германия и Обединеното кралство, се е увеличила значително след 2009 г. Общата честота на говежда неонатална панцитопения на европейско ниво между 2004 г. и 2009 г. е изчислена на 0,016% при еднократно приложение. Отбелязва се, че в държавите-членки, където Pregsure BVD не се продава или в стада, където Pregsure BVD не е използван, говеждата неонатална панцитопения е докладвана в изолирани случаи и може да бъде сравнима с така наречената идиопатична говежда неонатална панцитопения.

Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) счита, че данните от фармакологичната бдителност (докладите за нежелани реакции) показват тенденция при докладваните случаи на говежда неонатална панцитопения и времето и географското разпределение на продажбите на Pregsure BVD, включително броя дози, продадени в различните държави-членки на ЕС.

В допълнение към данните от фармакологичната бдителност, CVMP също така взема под внимание епидемиологичните и експерименталните проучвания, които предоставят допълнителни доказателства, предполагащи връзка между Pregsure BVD и говеждата неонатална панцитопения. Няколко лабораторни проучвания посочват поглъщането на антитела от коластрата на ваксинирани майки като потенциален рисков фактор. Възможността ваксината да е причина за

производство на ало- или автоантитела не може да бъде изключена и може да обясни бързото развитие на болестта при новородени телета, които скоро са приемали коластра от ваксинираните си майки. Предварителните епидемиологични резултати показват връзка между телетата с говежда неонатална панцитопения и данните за ваксиниране с Pregsure BVD на ниво стадо. В допълнение, непубликувани данни от проучване, включващо отрицателни контролни ферми за изследване на факторите, които могат да имат връзка с говеждата неонатална панцитопения, показват, че данните за ваксиниране с Pregsure BVD на ниво стадо са възможен рисков фактор за развитие на говежда неонатална панцитопения.

Комитетът разглежда списъка с текущи или планирани проучвания, спонсорирани от притежателя на лиценза за употреба, за проучване на говеждата неонатална панцитопения и потенциалната връзка с Pregsure BVD. Въпреки че е взета предвид от страна на притежателя на лиценза за употреба, връзката между развитието на говежда неонатална панцитопения и разпространението на определена(и) партида(и) от продукта не е открита, нито е открито замърсяване на продукта с цирковирус. Като приема ограниченията на данните от фармакологичната бдителност и липсата на подходящи контролни животни в някои лабораторни проучвания и след оценка на наличните данни, CVMP заключава, че гореспоменатите резултати предоставят доказателство в подкрепа на потенциална връзка между развитието на говеждата неонатална панцитопения и Pregsure BVD.

Въпреки че точната етиология на говеждата неонатална панцитопения в момента е неизвестна, изглежда, че това е многофакторно заболяване и възможността да е имуномедирано е в съответствие с наличните епидемиологични данни, като се превръща във фокус на изследванията за доказване на фактора(ите), които причиняват развитието на говежда неонатална панцитопения при телетата.

Разгледаните данни подсказват, че Pregsure BVD може да бъде един от допринасящите фактори за развитие на говежда неонатална панцитопения, въпреки че изследователите понастоящем се опитват да открият всички фактори, свързани с това заболяване, и причината за развитието му.

### **3. Оценка на съотношението полза/риск**

Приложението на Pregsure BVD на женски говеда позволява превенция на развитието на трансплацентарна BVDV тип 1 инфекция и раждането на телета, инфектирани с BVDV тип 1, а лабораторни проучвания са показали, че ваксинирането може да понижи загубената плодовитост поради инфекция с BVDV тип 1 в началните етапи на бременността. Също така, този продукт има и заявена кръстосана защита спрямо BVDV тип 2.

Докато икономическите ползи и ползите за здравето на животните от ваксинирането срещу BVDV тип 1 са приети, на пазара в ЕС има налични алтернативни BVDV ваксини с характеристики, подобни на Pregsure BVD.

От досега разгледаните данни има доказателства, които подсказват възможна връзка между ваксиниране на майките с Pregsure BVD и развитието на говежда неонатална панцитопения при телета. Общата честота на случаите на говежда неонатална панцитопения, докладвани след приложение на продукта, е оценена на над 0,016% в рамките на ЕС, при използване на една доза, между 2004 г. и 2009 г. В този случай, за профилактична мярка като ваксинация, тази стойност се смята за неприемлива за потенциално смъртоносно заболяване.

Етиологията на говеждата неонатална панцитопения е неизвестна понастоящем и потенциалната връзка с Pregsure BVD е център на протичащо изследване. Притежателят на лиценза за употреба е предприел предпазни мерки за спиране на продажбите на продукта в рамките на ЕС.

Потенциалният риск за развитие на говежда неонатална панцитопения след приложение на продукта се приема за неприемлив в сравнение с ползите, предоставени от него.



CVMP заключава, че цялостното съотношение полза/риск за продукта е неблагоприятно в разрешените условия на приложение.

## **Основания за спиране на лицензите за употреба**

Като се има предвид, че

- нежеланите случаи на развитие на говежда неонатална панцитопения, докладвани след приложение на Pregsure BVD, изглежда, че показват връзка с продукта. Тези наблюдения се подкрепят допълнително от данни от епидемиологични и лабораторни проучвания;
- етиологията на говеждата неонатална панцитопения е неизвестна и рисковите фактори, свързани с това заболяване, предстои да се уточнят;
- не могат да бъдат препоръчани специфични мерки, с които да се гарантира, че продуктът не е свързан с неприемлив риск от развитие на говежда неонатална панцитопения в разрешените условия на приложение;
- CVMP заключава, че съотношението полза/риск за Pregsure BVD е неблагоприятно в разрешените условия на приложение;

поради това, в съответствие с член 83, параграф 1, буква а) от Директива 2001/82/ЕО, CVMP препоръчва спиране на лиценза за употреба за ветеринарномедицинските продукти, упоменати в Приложение I на становището на CVMP. В допълнение, CVMP е на мнение, че са необходими временни мерки и съответно препоръчва всички партии от продукта да бъдат изтеглени от пазара на ниво продажба на едро.

## **Условия за отмяна на спирането**

За да бъде отменено спирането, притежателите на лиценза за употреба трябва да предоставят на националните компетентни органи научни доказателства, които да показват, че приложението на ваксината на майки, според препоръките на кратката характеристика на продукта, не води до повишен риск от развитие на говежда неонатална панцитопения, или да предложат мерки за понижаване на този риск и да демонстрират положително съотношение полза/риск за този продукт.