

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Belgie	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Bulharsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Česká republika	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Estonsko	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Francie	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Německo	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Léková forma	Síla	Druhy zvířat	Způsob podání
Řecko	Pfizer HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Maďarsko	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Irsko	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Itálie	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Lotyšsko	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Litva	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Síla</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Polsko	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Portugalsko	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Rumunsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Slovinsko	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Slovensko	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Španělsko	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Síla</b>	<b>Druhy zvířat</b>	<b>Způsob podání</b>
Nizozemsko	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	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání
Spojené království	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Injekční emulze	K vyvolání séroneutralizačního titru u morčat o geometrickém průměru nejméně 5,6 log <sub>2</sub>	Skot v pohlavní dospělosti (krávy a jalovice)	Subkutánní podání

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci**

# CELKOVÉ SHRNU TÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU Pregsure BVD A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY (VIZ PŘÍLOHA I)

## 1. Úvod

Pregsure BVD je inaktivovaná vakcína na imunizaci samic skotu za účelem prevence transplacentálního přenosu infekce virem bovinní virové diarrhoey (BVDV) typu 1 (cytopatogenní kmen 5960) a prevence narození telat trvale infikovaných virem BVDV typu 1.

Od března 2009 bylo v jedenácti členských státech Evropské Unie (EU), v nichž je přípravek registrován, hlášeno více než 400 případů nežádoucích příhod bovinní neonatální pancytopenie (postihujících více než 2000 zvířat). Tato hlášení vzbudila obavy z jejich možné souvislosti s užíváním přípravku Pregsure BVD.

Nejvíce nežádoucích příhod bovinní neonatální pancytopenie bylo z členských států hlášeno v Německu. Po vyhodnocení zpráv o nežádoucích příhodách bovinní neonatální pancytopenie po užití přípravku Pregsure BVD, epidemiologických údajů a nálezů z výzkumných projektů týkajících se bovinní neonatální pancytopenie vyjádřil příslušný německý úřad (Paul-Ehrlich Institut, PEI) pochyby o poměru přínosů a rizik tohoto přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci dobrovolně stáhl přípravek z prodeje na německém trhu v dubnu 2010 a v červnu 2010 i z ostatních dotčených členských států EU.

## 2. Diskuse k dostupným údajům

### ***Vyhodnocení možné souvislosti mezi výskytem bovinní neonatální pancytopenie u telat a vakcinací matek přípravkem Pregsure BVD a související názvy***

Bovinní neonatální pancytopenie byla hlášena v jedenácti členských státech EU. Frekvence hlášení nežádoucích příhod s typickými příznaky bovinní neonatální pancytopenie ve stádech, u kterých byl přípravek Pregsure BVD jednou z použitých vakcín, se v dotčených členských státech liší a v některých členských státech, např. v Německu a Spojeném království, se od roku 2009 významně zvýšila. Celkový výskyt bovinní neonatální pancytopenie na úrovni EU v letech 2004 až 2009 byl odhadnut na 0,016 % na základě jednotlivé dávky. Bylo zaznamenáno, že v členských státech, kde přípravek Pregsure BVD nebyl uveden na trh, anebo ve stádech, u nichž nebyl přípravek Pregsure BVD použit, se bovinní neonatální pancytopenie zdá být hlášena jako ojedinělé případy a může se shodovat s takzvanou idiopatickou bovinní neonatální pancytopenií.

Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) usoudil, že farmakovigilanční údaje (hlášení nežádoucích příhod) poukazují na obecnou souvislost mezi hlášenými případy bovinní neonatální pancytopenie a časovou a geografickou distribucí prodeje přípravku Pregsure BVD, včetně množství dávek prodaných v jednotlivých členských státech EU.

Kromě farmakovigilančních údajů vzal výbor CVMP v úvahu také epidemiologické a experimentální studie, které poskytly další důkazy naznačující souvislost mezi přípravkem Pregsure BVD a bovinní neonatální pancytopenií. Mnoho laboratorních studií označilo požití protilátek obsažených v mlezivu očkovaných matek jako možný rizikový faktor. Možnost, že vakcína spouští produkci allo- nebo autoproti látek, nemůže být vyloučena a může vysvětlovat rychlý nástup onemocnění u telat, která nedávno požila mlezivo očkovaných matek. Předběžné epidemiologické nálezy hlásí souvislost mezi bovinní neonatální pancytopenií telat a vakcinací přípravkem Pregsure BVD na úrovni stáda. Kromě toho, dosud nepublikované údaje ze studie, která zahrnovala i negativní kontrolní skupinu farem za účelem zkoumání možných faktorů chovu souvisejících s bovinní neonatální pancytopenií, identifikovaly

předchozí očkování přípravkem Pregsure BVD na úrovni stáda jako možný rizikový faktor boviní neonatální pancytopenie.

Výbor CVMP přezkoumal seznam probíhajících a plánovaných výzkumných studií podporovaných držitelem rozhodnutí o registraci za účelem prostudování boviní neonatální pancytopenie a její možné spojitosti s přípravkem Pregsure BVD. Ač ji držitel rozhodnutí o registraci zvažoval, nebyla nalezena žádná souvislost mezi výskytem boviní neonatální pancytopenie a uvolněním určité šarže/šarží přípravku, ani žádná známka kontaminace přípravku cirkovirem. Přestože výbor CVMP uznal omezení farmakovigilančních údajů a nedostatek vhodných zvířat v kontrolních skupinách některých laboratorních studií, po vyhodnocení dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že výše zmíněné nálezy poskytují důkaz naznačující možnou souvislost mezi výskytem boviní neonatální pancytopenie a přípravkem Pregsure BVD. Přestože definitivní etiologie boviní neonatální pancytopenie není v současnosti známa, zdá se, že se jedná o multifaktoriální poruchu a její možný imunologický podklad odpovídá dostupným epidemiologickým údajům a stává se středem zájmu výzkumných snah o identifikaci příčinných faktorů u telat, u nichž se rozvinula boviní neonatální pancytopenie.

Vyhodnocené údaje naznačují, že přípravek Pregsure BVD může být jedním z faktorů přispívajících k boviní neonatální pancytopenii, třebaže v současné době pokračují výzkumy za účelem určit všechny faktory související s touto poruchou a její základní příčinu.

### **3. Vyhodnocení poměru přínosů a rizik**

Podávání přípravku Pregsure BVD samicím skotu umožňuje prevenci transplacentální infekce virem boviní virové diarrhoe (BVDV) typu 1 a narození telat trvale infikovaných virem BVDV typu 1. Laboratorní nálezy také prokázaly, že očkování může omezit ztrátu plodnosti způsobenou infekcí virem BVDV typu 1 v raném stádiu březosti. O přípravku lze také tvrdit, že zajišťuje částečnou zkříženou ochranu před virem BVDV typu 2.

Zatímco je uznána ekonomická prospěšnost vakcinace proti viru BVDV typu 1, její přínos pro zdraví zvířat a další výhody, na trhu Evropské Unie jsou dostupné legální alternativní BVD vakcíny s podobnými nároky, jako má přípravek Pregsure BVD.

Z dosud vyhodnocených údajů vyplývá důkaz naznačující možnou souvislost mezi očkovaním matek přípravkem Pregsure BVD a výskytem boviní neonatální pancytopenie u telat. Celková četnost výskytu hlášených případů boviní neonatální pancytopenie po použití tohoto přípravku v Evropské Unii v letech 2004 až 2009 byla odhadnuta na více než 0,016 % na základě jednotlivé dávky. V tomto konkrétním případě, kdy se jedná o profylaktické opatření jako například očkování, byla taková hodnota četnosti výskytu potenciálně smrtelného onemocnění shledána nepřijatelnou.

Etiologie boviní neonatální pancytopenie není v současné době známá a její možná souvislost s přípravkem Pregsure BVD je předmětem probíhajícího výzkumu. Držitel rozhodnutí o registraci přijal preventivní opatření k zastavení prodeje přípravku v EU.

Možné riziko výskytu boviní neonatální pancytopenie po použití přípravku bylo ve srovnání s jeho prospěchem shledáno nepřijatelným.

Výbor CVMP dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku je za schválených podmínek použití nepříznivý.

## Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- nežádoucí případy bovinní neonatální pancytopenie hlášené po použití přípravku Pregsure BVD podle všeho poukazují na souvislost s tímto přípravkem. Tato pozorování jsou dále podpořena údaji z epidemiologických a laboratorních studií;
- etiologie bovinní neonatální pancytopenie je dosud neznámá a rizikové faktory související s touto poruchou musí být teprve určeny;
- nemohla být doporučena žádná specifická opatření, která by zajistila, aby přípravek nebyl za schválených podmínek používání spojen s nepřijatelným rizikem bovinní neonatální pancytopenie;
- výbor CVMP dospěl k závěru, že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Pregsure BVD je za schválených podmínek použití nepříznivý;

tudíž, v souladu s čl. 83 odst. 1 písm. a) směrnice 2001/82/ES, výbor CVMP doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků uvedených v příloze I stanoviska výboru CVMP. Výbor CVMP dále usoudil, že je zapotřebí dočasných opatření, a doporučuje tedy, aby byly všechny šarže přípravku na velkoobchodní úrovni staženy z prodeje.

## Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Aby bylo pozastavení rozhodnutí o registraci zrušeno, měl by držitel rozhodnutí o registraci poskytnout příslušným vnitrostátním orgánům vědecké důkazy prokazující, že podávání vakcíny matkám v souladu s doporučeními v souhrnu údajů o přípravku nevede ke zvýšenému riziku bovinní neonatální pancytopenie, anebo navrhnout opatření ke snížení tohoto rizika a prokázat příznivý poměr přínosů a rizik přípravku.