

Bilag I

Fortegnelse over lægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker for de veterinærmedicinske produkter, dyrearter, indgivelsesvej, tilbageholdelsestid, indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Belgien	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Tjekkiet	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Estland	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Frankrig	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Tyskland	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Grækenland	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Irland	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Italien	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Litauen	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Letland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Rumænien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Slovakiet	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Spanien	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan

Medlemsstat	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyrearter	Doseringshyppighed og indgivelsesvej
Nederlandene	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	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan
Det Forenede Kongerige	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Injektionsvæske, emulsion	Inducerer en seroneutraliserende titer i marsvin med et geometrisk gennemsnit på mindst 5.6 log ₂	Kvæg (køer og kvier)	Subkutan

Bilag II

Faglige konklusioner og begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelserne

Samlet resumé af den faglige vurdering af Pregsure BVD og tilknyttede navne (se bilag I)

1. Indledning

Pregsure BVD er en inaktiveret vaccine til immunisering af køer, der skal forhindre transplacentale infektion med bovin viral diarrévirus (BVDV) type 1 (cytopatogenisk stamme 5960) og fødslen af kalve, der er persistent inficeret med BVDV type 1.

Siden marts 2009 er der blevet indberettet over 400 utilsigtede hændelser i form af bovin neonatal pancytopeni (der omfattede over 2.000 dyr) i 11 EU-medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt. Disse indberetninger gav anledning til bekymring over en potentiel sammenhæng med brugen af Pregsure BVD.

Tyskland er den medlemsstat, hvor der er indberettet flest utilsigtede hændelser i form af bovin neonatal pancytopeni. På baggrund af evalueringen af indberetningerne om utilsigtede hændelser i form af bovin neonatal pancytopeni efter brugen af Pregsure BVD og på baggrund af epidemiologiske data og resultater fra forskningsprojekter om bovin neonatal pancytopeni satte den tyske myndighed (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) spørgsmålstegn ved lægemidlets benefit/risk-forhold.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen standsede frivilligt markedsføringen af lægemidlet i Tyskland i april 2010 og i alle de andre berørte EU-medlemsstater i juni 2010.

2. Drøftelse af de foreliggende data

Evaluering af den potentielle sammenhæng mellem forekomsten af bovin neonatal pancytopeni hos kalve og vaccination af moderdyrene med Pregsure BVD og tilknyttede navne

Bovin neonatal pancytopeni er blevet indberettet i 11 EU-medlemsstater. Hyppigheden af indberetninger om utilsigtede hændelser med typiske tegn på bovin neonatal pancytopeni hos besætninger, hvor Pregsure BVD var en af de anvendte vacciner, er forskellig i de berørte medlemsstater, og i nogle medlemsstater, f.eks. Tyskland og Det Forenede Kongerige, er den steget markant siden 2009. Den samlede incidens for bovin neonatal pancytopeni på EU-plan mellem 2004 og 2009 blev anslået til at være 0,016 % baseret på en enkelt dosis. Det blev bemærket, at i medlemsstater, hvor Pregsure BVD ikke var markedsført, eller hos besætninger, hvor Pregsure BVD ikke var blevet anvendt, er bovin neonatal pancytopeni tilsyneladende indberettet som isolerede tilfælde og kan være forenelig med såkaldt idiopatisk bovin neonatal pancytopeni.

Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) var af den opfattelse, at lægemiddelovervågningsoplysningerne (indberetningerne af utilsigtede hændelser) tydede på en generel sammenhæng mellem de indberettede tilfælde af bovin neonatal pancytopeni og den tidsmæssige og geografiske distribution af Pregsure BVD, herunder det antal doser, der er solgt i de forskellige EU-medlemsstater.

Foruden lægemiddelovervågningsoplysningerne tog CVMP også højde for epidemiologiske og eksperimentelle undersøgelser, som gav yderligere evidens, der tydede på en forbindelse mellem Pregsure BVD og bovin neonatal pancytopeni. I en række laboratorieundersøgelser identificerede man indtagelsen af antistoffer fra kolostrum fra vaccinerede moderdyr som en potentiel risikofaktor. Muligheden for, at vaccinen udløser produktionen af allo- eller autoantistoffer, kan ikke udelukkes, og det kan forklare sygdommens hurtige indtræden hos kalve, der kort tid forinden havde indtaget kolostrum fra vaccinerede moderdyr. Ifølge de foreløbige epidemiologiske resultater er der en

sammenhæng mellem bovin neonatal pancytopeni hos kalve og en vaccinationshistorie på besætningsniveau, der involverer Pregsure BVD. Desuden viste ikke-offentliggjorte data fra en undersøgelse, der omfatter negative kontrollandbrug med henblik på at undersøge håndteringsfaktorer, der potentielt er forbundet med bovin neonatal pancytopeni, at tidligere Pregsure BVD-vaccination på besætningsniveau var en potentiel risikofaktor for bovin neonatal pancytopeni.

Udvalget gennemgik listen over igangværende eller planlagte forskningsundersøgelser iværksat af indehaveren af markedsføringstilladelsen for at undersøge bovin neonatal pancytopeni og den potentielle forbindelse til Pregsure BVD. Selv om dette blev taget i betragtning af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev der ikke konstateret en sammenhæng mellem forekomsten af bovin neonatal pancytopeni og frigivelsen af særlig(e) batch(er) af lægemidlet, og der var heller ingen tegn på kontaminering af lægemidlet med circovirus. CVMP anerkendte lægemiddelovervågningsoplysningernes begrænsninger og manglen på egnede kontroldyr i nogle laboratorieundersøgelser. Efter at have evalueret de foreliggende data konkluderede CVMP dog, at ovennævnte resultater giver evidens for en potentiel sammenhæng mellem forekomsten af bovin neonatal pancytopeni og Pregsure BVD. Selv om den definitive ætiologi af bovin neonatal pancytopeni på nuværende tidspunkt er ukendt, lader det til at være en multifaktoriel sygdom. Muligheden for, at den er immunmedieret, er i overensstemmelse med de tilgængelige epidemiologiske data, og der bliver nu sat fokus på dette i forskningsindsatsen for at identificere årsagsfaktor(erne) for kalve, der udvikler bovin neonatal pancytopeni.

De evaluerede data tyder på, at Pregsure BVD kan være en af de faktorer, der bidrager til bovin neonatal pancytopeni, selv om der i øjeblikket er undersøgelser i gang for at bestemme alle de faktorer, der er associeret med sygdommen, og den underliggende årsag.

3. Benefit/risk-vurdering

Indgivelse af Pregsure BVD til køer gør det muligt at hindre transplacental infektion med BVDV type 1 samt fødslen af kalve, der er persistent inficeret med BVDV type 1. Laboratorieundersøgelser har ligeledes vist, at vaccination kan reducere fertilitetstab som følge af infektion med BVDV type 1 på et tidligt drægtighedsstadium. En anden af lægemidlets virkningsangivelser er, at det giver delvis krydsbeskyttelse mod BVDV type 2.

Selv om de økonomiske, dyresundheds- og dyrevelfærdsmæssige fordele ved vaccination mod BVDV type 1 er anerkendt, er der effektive alternative BVD-vacciner til rådighed på EU's marked, som har de samme virkningsangivelser som Pregsure BVD.

Fra evalueringsdatoen og indtil nu er der evidens for en potentiel sammenhæng mellem vaccination af moderdyr med Pregsure BVD og forekomsten af bovin neonatal pancytopeni hos kalve. Den samlede incidens for indberettede bovin neonatal pancytopeni-hændelser efter brugen af lægemidlet blev anslået til at være over 0,016 % i hele EU mellem 2004 og 2009, baseret på en enkelt dosis. I dette særlige tilfælde, hvor der er tale om en profylaktisk foranstaltning som vaccination, blev dette tal anset for at være uacceptabelt for en potentielt dødelig sygdom.

Ætiologien af bovin neonatal pancytopeni er på nuværende tidspunkt ukendt, og der er fokus på den potentielle sammenhæng med Pregsure BVD i den igangværende forskning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har truffet forholdsregler for at standse salget af lægemidlet i EU.

Den potentielle risiko for bovin neonatal pancytopeni efter brugen af lægemidlet blev ikke anset for at være acceptabel i forhold til de fordele, som lægemidlet giver.

CVMP konkluderede, at det overordnede benefit/risk-forhold for lægemidlet er negativt med de godkendte anvendelsesbetingelser.

Begrundelser for suspendering af markedsføringstilladelsenerne

Ud fra følgende betragtninger:

- utilsigtede hændelser med bovin neonatal pancytopeni, som er indberettet efter brugen af Pregsure BVD, indikerer tilsyneladende en sammenhæng med lægemidlet. Disse observationer underbygges yderligere af data fra epidemiologiske undersøgelser og laboratorieundersøgelser;
- Ætiologien af bovin neonatal pancytopeni er ukendt, og de risikofaktorer, der er forbundet med sygdommen, er stadig ikke blevet fastlagt;
- der kan ikke anbefales nogen specifikke foranstaltninger for at sikre, at lægemidlet ikke er forbundet med en uacceptabel risiko for bovin neonatal pancytopeni med de godkendte anvendelsesbetingelser;
- CVMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for Pregsure BVD er negativt med de godkendte anvendelsesbetingelser;

Derfor anbefaler CVMP i henhold til artikel 83, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/82/EF en suspendering af markedsføringstilladelsenerne for de veterinærlægemidler, der er omhandlet i bilag I til CVMP's udtalelse. Desuden var CVMP af den opfattelse, at det er nødvendigt med midlertidige foranstaltninger, og derfor anbefaler CVMP, at alle batcher af lægemidlet trækkes tilbage fra grossisterne.

Betingelser for ophævelse af suspenderingen

For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelsen give de nationale kompetente myndigheder videnskabelig dokumentation for, at indgivelsen af vaccinen til moderdyr, i henhold til anbefalingerne i produktresuméet, ikke fører til en øget risiko for bovin neonatal pancytopeni, eller foreslå risikohåndteringsforanstaltninger for at nedsætte denne risiko og påvise et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet.