

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi di prodotti medicinali per uso veterinario, delle specie animali, delle vie di somministrazione e titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati Membri

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Belgio	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Repubblica Ceca	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Estonia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Francia	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Grecia	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Ungheria	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Italia	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Lituania	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinė emulsija	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Lettonia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Portogallo	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Repubblica Slovacca	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del prodotto	Forma farmaceutica	Dosaggio	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Paesi Bassi	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	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea
Regno Unito	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsione iniettabile	capace di indurre un titolo geometrico medio sieroneutralizzante nelle cavie di almeno 5,6 log ₂	Bovini di età riproduttiva (vacche e manze)	Sottocutanea

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI Pregsure BVD E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

1. Introduzione

Pregsure BVD è un vaccino inattivato destinato all'immunizzazione delle bovine per prevenire l'infezione transplacentare da virus della diarrea bovina (BVDV) di tipo 1 (ceppo citopatico 5960) e la nascita di vitelli persistentemente infetti da BVDV di tipo 1.

Dal marzo 2009, in undici Stati membri dell'Unione europea (UE) nei quali il prodotto è autorizzato sono stati segnalati oltre 400 eventi avversi di pancitopenia neonatale del bovino (che hanno interessato più di 2 000 animali). Tali segnalazioni hanno destato preoccupazioni sulla potenziale correlazione con la somministrazione di Pregsure BVD.

Fra tutti gli Stati membri interessati, il maggior numero di eventi avversi di pancitopenia neonatale del bovino è stato registrato in Germania. Dopo aver valutato le relazioni sugli eventi avversi di pancitopenia neonatale del bovino a seguito della somministrazione di Pregsure BVD e i dati e riscontri epidemiologici dei progetti di ricerca sulla patologia, le autorità tedesche (Paul-Ehrlich Institut, PEI) hanno messo in dubbio il rapporto rischi/benefici del prodotto.

Nell'aprile del 2010 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sospeso volontariamente la vendita del prodotto sul mercato tedesco, estendendo il provvedimento agli altri Stati membri interessati nel giugno 2010.

2. Discussione dei dati disponibili

Valutazione della potenziale correlazione tra gli episodi di pancitopenia neonatale del bovino nei vitelli e la vaccinazione delle fattrici con Pregsure BVD e denominazioni associate

La pancitopenia neonatale del bovino è stata segnalata in undici Stati membri dell'UE. La frequenza degli eventi avversi con sintomi tipici della pancitopenia neonatale del bovino segnalati negli allevamenti dove tra gli altri vaccini era stato somministrato Pregsure BVD varia tra gli Stati membri e in alcuni di essi, ad esempio la Germania e il Regno Unito, ha registrato un notevole incremento dal 2009. Tra il 2004 e il 2009, nell'UE è stata stimata un'incidenza totale della pancitopenia neonatale del bovino pari allo 0,016% sulla base di una sola dose. Si è osservato che negli Stati membri dove Pregsure BVD non era commercializzato o negli allevamenti dove il prodotto non è stato somministrato la pancitopenia neonatale del bovino sembra essere segnalata come evento isolato, forse compatibile con la cosiddetta pancitopenia neonatale idiopatica del bovino.

Il comitato per i medicinali veterinari (CVMP) ha ritenuto che i dati di farmacovigilanza (segnalazioni di eventi avversi) indicassero una tendenza comune tra eventi di pancitopenia neonatale del bovino segnalati e distribuzione temporale e geografica di Pregsure BVD, incluso il numero di dosi vendute nei diversi Stati membri dell'UE.

Oltre ai dati di farmacovigilanza, il CVMP ha anche preso in esame studi epidemiologici e sperimentali che sembravano avvalorare l'ipotesi di una correlazione tra Pregsure BVD e pancitopenia neonatale del bovino. Svitati studi di laboratorio hanno individuato tra i potenziali fattori di rischio l'assunzione di anticorpi dal colostro delle madri vaccinate. La possibilità che il vaccino inneschi la produzione di alloanticorpi o autoanticorpi non si può escludere, e potrebbe spiegare il rapido esordio della malattia nei vitelli poco dopo l'assunzione di colostro dalle madri vaccinate. I riscontri epidemiologici preliminari segnalano un'associazione tra vitelli affetti da pancitopenia neonatale del bovino e un'anamnesi di vaccinazione, a livello di allevamento, in cui rientra Pregsure BVD. Inoltre, dati non pubblicati di uno studio che ha preso

in esame allevamenti di controllo negativi per analizzare i fattori terapeutici potenzialmente associati alla pancitopenia neonatale del bovino hanno segnalato come un'anamnesi di vaccinazione con Pregsure BVD a livello di allevamento possa costituire un potenziale fattore di rischio per la patologia.

Il comitato ha esaminato l'elenco degli studi di ricerca in corso o pianificati patrocinati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per analizzare la pancitopenia neonatale del bovino e la potenziale correlazione con Pregsure BVD. Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia preso in considerazione l'ipotesi, non è stata riscontrata alcuna correlazione tra gli episodi di pancitopenia neonatale del bovino e il rilascio di lotti di prodotto particolari, né alcuna indicazione di contaminazione da circovirus. Pur riconoscendo i limiti dei dati di farmacovigilanza e la mancanza di animali di controllo adeguati in alcuni studi di laboratorio, il CVMP, dopo aver valutato i dati disponibili, ha concluso che i riscontri illustrati in precedenza suggeriscono una potenziale correlazione tra gli episodi di pancitopenia neonatale del bovino e Pregsure BVD. Sebbene al momento l'eziologia della pancitopenia neonatale del bovino sia sconosciuta, sembra trattarsi di una malattia multifattoriale. La possibilità che sia immunomediata è coerente con i dati epidemiologici, tanto che questo aspetto sta diventando uno dei principali obiettivi su cui la ricerca si concentra per individuare i fattori scatenanti che portano i vitelli a sviluppare la malattia.

I dati valutati suggeriscono che Pregsure BVD possa essere uno dei fattori che contribuiscono alla pancitopenia neonatale del bovino, sebbene le ricerche in corso stiano cercando di determinare tutti i fattori associati alla malattia e alle cause sottostanti.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

La somministrazione di Pregsure BVD alle bovine permette di prevenire l'infezione transplacentare da BVDV di tipo 1 e la nascita di vitelli persistentemente infetti. Studi di laboratorio hanno anche dimostrato che la vaccinazione può ridurre il calo di fertilità dovuto all'infezione da BVDV di tipo 1 all'inizio della gestazione. Il prodotto è altresì indicato per la parziale protezione incrociata contro l'infezione da BVDV di tipo 2.

Sebbene i vantaggi economici e relativi alla salute e al benessere degli animali della vaccinazione contro l'infezione da BVDV di tipo 1 siano riconosciuti, sul mercato dell'UE sono disponibili validi vaccini BVD alternativi con indicazioni analoghe a quelle di Pregsure BVD.

I dati valutati finora suggeriscono una potenziale correlazione tra la vaccinazione delle fattrici con Pregsure BVD e gli episodi di pancitopenia neonatale del bovino nei vitelli. Si stima che, tra il 2004 e il 2009, nell'UE l'incidenza totale degli eventi di pancitopenia neonatale segnalati dopo l'impiego del prodotto sia stata superiore allo 0,016%, sulla base di una singola dose. In questo caso particolare, per una misura profilattica come la vaccinazione il valore è stato ritenuto inaccettabile, in quanto si tratta di una malattia potenzialmente fatale.

Attualmente l'eziologia della pancitopenia neonatale bovina è sconosciuta e la potenziale correlazione con Pregsure BVD costituisce l'obiettivo delle ricerche in corso. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha messo in atto misure cautelative per sospendere le vendite del prodotto nell'UE.

Il potenziale rischio di pancitopenia neonatale del bovino dovuta alla somministrazione del vaccino non è stato ritenuto accettabile rispetto ai vantaggi offerti dal prodotto.

Il CVMP ha concluso che alle condizioni d'impiego autorizzate il rapporto rischi/benefici del prodotto è sfavorevole.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando quanto segue:

- gli eventi avversi di pancitopenia neonatale del bovino segnalati dopo la somministrazione di Pregsure BVD sembrano indicare una correlazione con il prodotto. Queste osservazioni sono ulteriormente avvalorate dai dati di studi epidemiologici e di laboratorio;
- l'eziologia della pancitopenia neonatale del bovino è sconosciuta e i fattori di rischio associati alla malattia non sono ancora stati determinati;
- alle condizioni di impiego autorizzate non è stato possibile raccomandare misure specifiche per garantire che il prodotto non sia associato a un rischio non accettabile di pancitopenia neonatale del bovino;
- il CVMP ha concluso che alle condizioni d'impiego autorizzate il rapporto rischi/benefici di Pregsure BVD è sfavorevole;

pertanto, in conformità dell'articolo 83, paragrafo 1, lettera a) della direttiva 2001/82/CE, il CVMP raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti veterinari indicati nell'Allegato I del parere del CVMP. Inoltre, il CVMP ha ritenuto necessarie misure temporanee ed ha pertanto raccomandato il ritiro di tutti i lotti di prodotto presso i grossisti.

Condizioni per l'annullamento della sospensione

Per ottenere l'annullamento della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare alle autorità nazionali competenti prove sufficienti a dimostrare che la somministrazione del vaccino alle fattrici, secondo le raccomandazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto, non determina un aumento del rischio di contrarre la pancitopenia neonatale del bovino oppure deve proporre misure terapeutiche atte a ridurre il rischio e a dimostrare un rapporto rischi/benefici favorevole per il prodotto.