

I Pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, izdalīšanās periodu un pieteikuma iesniedzēju/reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Member State	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids
Beļģija	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Bulgārija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Čehijas Republika	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Igaunija	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Francija	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Vācija	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Grieķija	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni

Member State	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids
Ungārija	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Īrija	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Itālija	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Lietuva	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinē emulsija	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Latvija	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Polija	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Portugāle	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni

Member State	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Zāļu forma	Stiprums	Dzīvnieku sugas	Lietošanas biežums un veids
Rumānija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Slovēnija	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulsija za injiciranje	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Slovākija	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Spānija	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Nīderlande	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	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni
Apvienotā Karaliste	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsija injekcijām	lai ierosinātu ģeometriski vidēju seroneitralizējošu titru jūras cūciņām vismaz 5,6 log ₂	Liellopi vaislas vecumā (govis un teles)	subkutāni

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Pregsure BVD UN SINONĪMISKO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

1. Ievads

Pregsure BVD ir inaktivēta vakcīna sieviešu kārtas liellopu imunizācijai, lai novērstu govju virusālās diarejas pirmā tipa vīrusa (*BVDV*) (citopatogēnais celms 5960) transplacentāru infekciju un ar pirmā tipa *BVDV* persistenti inficētu teļu dzimšanu.

Kopš 2009. gada marta 11 Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs, kur vakcīna reģistrēta, ziņots par vairāk nekā 400 nevēlamām blakusparādībām, kas izpaužas kā liellopu neonatālā pancitopēnija (iesaistot vairāk nekā 2000 dzīvnieku). Šie ziņojumi izraisīja aizdomas par iespējamu saistību ar *Pregsure BVD* lietošanu.

Visvairāk par nevēlamo blakusparādību, kas izpaužas kā liellopu neonatālā pancitopēnija, ziņojusi dalībvalsts Vācija. Izvērtējot nevēlamo blakusparādību - liellopu neonatālo pancitopēniju pēc *Pregsure BVD* lietošanas, kā arī epidemioloģiskos datus un liellopu neonatālās pancitopēnijas izpēti projekta rezultātus, Vācijas kompetentā iestāde (*Paul-Ehrlich Institut (PEI)*) apšaubīja vakcīnas ieguvumu un riska attiecību.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2010. gada aprīlī brīvprātīgi pārtrauca vakcīnas tirdzniecību Vācijā un 2010. gada jūnijā visās citās saistītajās ES dalībvalstīs.

2. Pieejamo datu apspriešana

Iespējamās saistības starp liellopu neonatālās pancitopēnijas sastopamību teļiem un teļu māšu vakcināciju ar *Pregsure BVD* un sinonīmisko nosaukumu zālēm izvērtējums.

Par liellopu neonatālo pancitopēniju ziņots 11 ES dalībvalstīs. Ziņojumu biežums par nevēlamo blakusparādību ar tipiskām liellopu neonatālās pancitopēnijas pazīmēm lopiem, kuriem *Pregsure BVD* bija viena no lietotajām vakcīnām, atšķiras skarto dalībvalstu vidū un dažās dalībvalstīs, piemēram, Vācijā un Lielbritānijā kopš 2009. gada to skaits ir ievērojami palielinājies. Kopējā liellopu neonatālās pancitopēnijas sastopamība ES laikā no 2004. gada līdz 2009. gadam bija 0,016 %, pamatojoties uz vienas lietošanas reizes devu. Dalībvalstīs, kur *Pregsure BVD* nav reģistrēts vai *Pregsure BVD* lopiem nav lietots, novēroja, ka par liellopu neonatālo pancitopēniju ir ziņots atsevišķos gadījumos, un tos varētu attiecināt uz tā dēvēto idiopātisko liellopu neonatālo pancitopēniju.

Veterināro zāļu komiteja (*CVMP*) uzskatīja, ka farmakovigilances dati (ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām) norādīja uz vispārēju saistību starp liellopu neonatālās pancitopēnijas ziņotajiem gadījumiem un *Pregsure BVD* pārdošanas ģeogrāfisko un laika aspektu, ieskaitot dažādās ES dalībvalstīs pārdoto devu skaitu.

Papildus farmakovigilances datiem *CVMP* ņēma vērā arī epidemioloģiskos un eksperimentālos pētījumus, kas sniedza papildu pierādījumus, norādot uz saistību starp *Pregsure BVD* un liellopu neonatālo pancitopēniju. Virknē laboratorisko pētījumu kā iespējamo riska faktoru konstatēja pirmiena antivielu uzņemšanu no vakcinētajām mātēm. Nevar tikt izslēgta vakcīnas veicināta allo- vai autoantivielu izstrādes iespēja, kas varētu izskaidrot pēkšņo veselības traucējumu sākumu teļiem, kuri tikko uzņēmuši pirmienu no vakcinētām mātēm. Sākotnējie epidemioloģiskie rezultāti liecina par saistību starp liellopu neonatālo pancitopēniju teļiem un iepriekš veikto lopu vakcināciju ar *Pregsure BVD*. Turklāt nepublicētie dati no pētījuma negatīvas kontroles fermās, lai izzinātu turēšanas faktorus,

kas, iespējams, saistīti ar liellopu neonatālo pancitopēniju, konstatēja iepriekš veikto lopu vakcināciju ar *Pregsure BVD* kā iespējamo liellopu neonatālās pancitopēnijas riska faktoru .

Komiteja izskatīja esošo un plānoto pētījumu sarakstu, ko veica reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai izmeklētu liellopu neonatālo pancitopēniju un tās iespējamo saistību ar *Pregsure BVD*. Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka teikto, nav atklāta saistība starp liellopu neonatālo pancitopēniju un atsevišķas preču partijas(u) izlaidi, kā arī nav norādījumu par vakcīnas kontamināciju ar cirkovīrusu. Atzīstot farmakovigilances datu ierobežojumus un atbilstošu kontroles dzīvnieku trūkumu dažos laboratoriskos pētījumos, kā arī izvērtējot pieejamos datus, *CVMP* secināja, ka iepriekš minētie atklājumi dod pierādījumu, lai rosinātu domāt par saistību starp liellopu neonatālo pancitopēniju un *Pregsure BVD*. Lai gan galīgā liellopu neonatālās pancitopēnijas etioloģija šobrīd nav zināma, ir pamats domāt, ka tā ir daudzfaktoru slimība un iespējamība, ka tā ir imūnās sistēmas mediēta, saskan ar pieejamajiem epidemioloģiskiem datiem un kļūst par galveno mērķi pētījumā, lai noskaidrotu cēloņa faktoru(us) liellopu neonatālās pancitopēnijas attīstībai teljiem.

Kaut gan pašlaik norit pētījumi, lai noteiktu visus ar šo slimību saistītos faktoros un pamatcēloni, izvērtētie dati liek domāt, ka *Pregsure BVD* varētu būt viens no liellopu neonatālās pancitopēnu veicinošiem faktoriem.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Pregsure BVD lietošana sieviešu kārtas liellopiem ļauj novērst pirmā. tipa *BVDV* transplacentāru infekciju un līdz ar to ar pirmā tipa *BVDV* persistenti inficētu telju dzimšanu, turklāt laboratorijas līmeņa izpēte ir parādījusi arī to, ka vakcinācija var samazināt pirmā tipa *BVDV* infekcijas izraisītu auglības zudumu agrīnā grūsnības stadijā. Vakcīna pretendē arī uz daļēju krustenisku aizsardzību pret otrā tipa *BVDV*.

Kaut arī ekonomiskais un dzīvnieka veselības un labklājības ieguvumus no vakcinācijas pret pirmā tipa *BVDV* ir apzināts, ES tirgū ir pieejamas alternatīvas apstiprinātas *BVD* vakcīnas, kuru iedarbība ir līdzīga *Pregsure BVD*.

Izvērtējot šobrīd pieejamos datus, pastāv pierādījums, kas liek domāt par iespējamu saistību starp māšu vakcināciju ar *Pregsure BVD* un liellopu neonatālās pancitopēnijas attīstību teljiem. Kopējā liellopu neonatālās pancitopēnijas gadījumu sastopamība, par ko ziņots pēc vakcīnas lietošanas Eiropas Savienībā, laikā no 2004. gada līdz 2009. gadam, pamatojoties uz vienas lietošanas reizes devu, tika aprēķināta kā lielāka par 0,016 %. Šajā konkrētajā gadījumā tādām profilaktiskam pasākumam kā vakcinācija šo rādītāju attiecībā uz potenciāli letālo slimību uzskatīja par nepieņemamu.

Liellopu neonatālās pancitopēnijas etioloģija šobrīd nav zināma, un tās iespējamā saistība ar *Pregsure BVD* ir pašlaik veicama pētījumu mērķis. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir īstenojis piesardzības pasākumus, lai apturētu vakcīnas tirdzniecību ES.

Iespējamais liellopu neonatālās pancitopēnijas attīstības risks pēc vakcīnas lietošanas netika uzskatīts par pieņemamu, salīdzinot ar ieguvumiem, ko nodrošina šis produkts.

CVMP secināja, ka saskaņā ar reģistrētajiem lietošanas nosacījumiem, kopējā vakcīnas ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Pamatojums reģistrācijas apliecības darbības apturēšanai

Tā kā:

- liellopu neonatālās pancitopēnijas nevēlamā blakusparādība pēc *Pregsure BVD* lietošanas varētu norādīt uz saistību ar vakcīnu un šos novērojumus pamato epidemioloģiskā un laboratoriskā izpēte;
- liellopu neonatālās pancitopēnijas etioloģija nav zināma un ar veselības traucējumu saistītie riska faktori vēl nav noteikti;
- nav ieteicamu specifisku pasākumu, lai nodrošinātu to, ka vakcīna, lietojot saskaņā ar reģistrētiem nosacījumiem, nav saistīta ar nepieņemamu liellopu neonatālās pancitopēnijas attīstības risku;
- *CVMP* secināja, ka saskaņā ar reģistrētajiem lietošanas nosacījumiem, kopējā *Pregsure BVD* ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tādēļ, saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 83. panta 1. punkta a) apakšpunktu, *CVMP* iesaka apturēt reģistrācijas apliecības darbību veterinārām zālēm, kā izklāstīts *CVMP* viedokļa I pielikumā. Turklāt *CVMP* uzskatīja, ka ir nepieciešami pagaidu pasākumi, tādēļ ieteica atsaukt visas vakcīnas partijas vairumtirdzniecības līmenī.

Nosacījumi apturēšanas atcelšanai

Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz nacionālajām kompetentajām iestādēm zinātnisks pierādījums, lai uzskatāmi parādītu, ka vakcīnas lietošana mātēm – saskaņā ar zāļu apraksta ieteikumiem – neizraisa palielinātu liellopu neonatālās pancitopēnijas attīstības risku vai arī jāpiedāvā turēšanas pasākumi, lai mazinātu šo risku un uzskatāmi parādītu vakcīnas labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību.