

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg
België	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Bulgarije	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Tsjechische Republiek	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Estonia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Frankrijk	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Duitsland	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg
Griekenland	Pfizer HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Hongarije	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vaccina A.U.V.	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Ierland	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Italië	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Litouwen	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Letland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Roemenië	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Slovenië	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Slowakije	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan
Spanje	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en vaarzen)	Subcutaan

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoorten	Frequentie van toediening en toedieningsweg
Nederland	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	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan
Verenigd Koninkrijk	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsie voor injectie	Om een geometrisch gemiddelde serumneutraliserende titer van tenminste 5.6 log ₂ in cavia's te induceren	Rundvee op geslachtsrijpe leeftijd (koeien en varzen)	Subcutaan

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN Pregsure BVD EN VERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

1. Inleiding

Pregsure BVD is een geïnactiveerd vaccin voor de immunisatie van vrouwelijk rundvee voor preventie van transplacentaire infectie met het boviene virale diarreevirus (BVDV) type 1 (cytopathogene stam 5960) en van de geboorte van persistent met BVDV type 1 geïnfecteerde kalveren.

Sinds maart 2009 zijn in elf lidstaten van de Europese Unie (EU) waar het middel is goedgekeurd, meer dan 400 ongewenste voorvallen gemeld van boviene neonatale pancytopenie (bij meer dan 2 000 dieren). Deze meldingen hebben aanleiding gegeven tot bezorgdheid over een mogelijk verband met het gebruik van Pregsure BVD.

Duitsland is de lidstaat waar de meeste ongewenste voorvallen van boviene neonatale pancytopenie zijn gemeld. Na de beoordeling van de gemelde ongewenste voorvallen van boviene neonatale pancytopenie na het gebruik van Pregsure BVD, en van epidemiologische gegevens en bevindingen afkomstig van onderzoeksprojecten naar boviene neonatale pancytopenie, heeft de Duitse bevoegde instantie (Paul-Ehrlich Instituut (PEI)) de baten-risicoverhouding voor het middel ter discussie gesteld.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft in april 2010 het middel in Duitsland vrijwillig van de markt gehaald en in juni 2010 in alle andere rapporterende EU-lidstaten.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Beoordeling van het mogelijke verband tussen het optreden van boviene neonatale pancytopenie bij kalveren en vaccinatie van moederdieren met Pregsure BVD en verwante namen

Boviene neonatale pancytopenie is in elf EU-lidstaten gemeld. De frequentie van de gemelde ongewenste voorvallen met tekenen die kenmerkend zijn voor boviene neonatale pancytopenie, in kudden waarin Pregsure BVD een van de gebruikte vaccins was, varieert in de getroffen lidstaten. In sommige lidstaten, bijv. Duitsland en het Verenigd Koninkrijk, is deze frequentie sinds 2009 aanzienlijk toegenomen. De algehele incidentie van boviene neonatale pancytopenie op EU-niveau tussen 2004 en 2009 werd geschat op 0,016% op basis van een enkelvoudige dosis. Hierbij werd opgemerkt dat in lidstaten waar Pregsure BVD niet op de markt was gebracht of in kudden waarin Pregsure BVD niet was gebruikt, boviene neonatale pancytopenie als geïsoleerde voorvallen lijkt te worden gemeld en hierbij sprake zou kunnen zijn van overeenkomst met zogeheten idiopathische boviene neonatale pancytopenie.

Het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) was van oordeel dat de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking (meldingen van ongewenste voorvallen) wezen op een algemeen verband tussen meldingen van boviene neonatale pancytopenie en de temporele en geografische verdeling van de verkopen van Pregsure BVD, inclusief het aantal verkochte doses in de verschillende EU-lidstaten.

Behalve met de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking hield het CVMP ook rekening met de epidemiologische en experimentele onderzoeken die extra aanwijzingen leverden die duiden op een verband tussen Pregsure BVD en boviene neonatale pancytopenie. In een aantal laboratoriumonderzoeken werd de inname van colostrale antilichamen van gevaccineerde moederdieren als potentiële risicofactor geïdentificeerd. De mogelijkheid dat het vaccin de vorming van

allo- of autoantilichamen in gang zet, kan niet worden uitgesloten en kan het snelle optreden van de aandoening verklaren bij kalveren die kort daarvoor colostrum hebben gedronken afkomstig van gevaccineerde moederdieren. Voorlopige epidemiologische bevindingen melden een verband tussen boviene neonatale pancytopenie bij kalveren en, op kudde-niveau, een voorgeschiedenis van vaccinatie met Pregsure BVD. Daarnaast bleek uit niet-gepubliceerde gegevens uit een onderzoek met bedrijven die dienden als negatieve controle naar bedrijfsfactoren die mogelijk samenhangen met boviene neonatale pancytopenie, dat een voorgeschiedenis van vaccinatie met Pregsure BVD op kudde-niveau een potentiële risicofactor voor boviene neonatale pancytopenie is.

Het Comité beoordeelde de lijst van door de vergunninghouder ondersteunde lopende of geplande wetenschappelijke studies naar boviene neonatale pancytopenie en de potentiële relatie met Pregsure BVD. Hoewel de vergunninghouder er rekening mee hield, is er geen verband gevonden tussen het optreden van boviene neonatale pancytopenie en de vrijgifte van specifieke partij(en) van het middel noch een indicatie voor besmetting van het middel met het circovirus. Hoewel de beperkingen van de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking en het ontbreken van geschikte controledieren in enkele van de laboratoriumonderzoeken worden erkend, concludeerde het CVMP na beoordeling van de beschikbare gegevens dat de hierboven genoemde bevindingen aanwijzingen opleveren die duiden op een mogelijk verband tussen het optreden van boviene neonatale pancytopenie en Pregsure BVD. Hoewel de definitieve etiologie van boviene neonatale pancytopenie op dit moment onbekend is, lijkt het een multifactoriële aandoening te zijn en de mogelijkheid dat deze immuungemedieerd is, is in overeenstemming met beschikbare epidemiologische gegevens en wordt een speerpunt van wetenschappelijke inspanningen om de oorzakelijke factor(en) te identificeren bij kalveren die boviene neonatale pancytopenie ontwikkelen.

De beoordeelde gegevens suggereren dat Pregsure BVD een van de bijdragende factoren kan zijn voor boviene neonatale pancytopenie, hoewel er momenteel onderzoeken gaande zijn om alle met de aandoening samenhangende factoren en de onderliggende oorzaak te achterhalen.

3. Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Toediening van Pregsure BVD aan vrouwelijk rundvee maakt preventie van transplacentaire infectie met BVDV type 1 mogelijk en van de geboorte van persistent met BVDV type 1 geïnfecteerde kalveren en ook onderzoeken op laboratoriumschaal hebben aangetoond dat vaccinatie fertiliteitsverliezen als gevolg van infectie met BVDV type 1 in het beginstadium van de dracht kan verminderen. Voor het middel geldt ook een claim van partiële kruisbescherming tegen BVDV type 2.

Hoewel de economische voordelen en de voordelen voor diergezondheid en -welzijn van vaccinatie tegen BVDV type 1 worden erkend, zijn er valide alternatieve BVD-vaccins op de EU-markt beschikbaar met vergelijkbare claims als die van Pregsure BVD.

De tot nu toe beoordeelde gegevens duiden op een mogelijk verband tussen vaccinatie van moederdieren met Pregsure BVD en het optreden van boviene neonatale pancytopenie bij kalveren. De algehele incidentie van meldingen van boviene neonatale pancytopenie na toepassing van het middel werd, op basis van een enkelvoudige dosis, binnen de EU tussen 2004 en 2009 geschat op meer dan 0,016%. In dit specifieke geval werd dit cijfer voor een profylactische maatregel als vaccinatie als onaanvaardbaar geacht voor een potentieel fatale aandoening.

De etiologie van boviene neonatale pancytopenie is op dit moment onbekend en het mogelijke verband met Pregsure BVD is het speerpunt van lopend wetenschappelijk onderzoek. De vergunninghouder heeft voorlopige voorzorgsmaatregelen genomen om de verkoop van het middel in de EU stop te zetten.

Het potentiële risico van boviene neonatale pancytopenie na toepassing van het middel woog niet op tegen de voordelen van het middel.

Het CVMP concludeerde dat de algehele baten-risicoverhouding van het middel onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden ongunstig is.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- na toepassing van Pregsure BVD gemelde ongewenste voorvallen van boviene neonatale pancytopenie lijken te wijzen op een verband met het middel, deze waarnemingen verder worden ondersteund door gegevens van epidemiologische onderzoeken en laboratoriumonderzoeken;
- de etiologie van boviene neonatale pancytopenie onbekend is en de risicofactoren gerelateerd aan de aandoening nog moeten worden vastgesteld;
- er geen specifieke maatregelen konden worden aanbevolen om te garanderen dat het middel onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden niet gepaard gaat met een onaanvaardbaar risico van boviene neonatale pancytopenie;
- het CVMP heeft geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding voor Pregsure BVD onder de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden ongunstig is,

adviseert het CVMP daarom, overeenkomstig artikel 83, lid 1 onder a, van Richtlijn 2001/82/EG, de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vermeld in bijlage I van het advies van het CVMP. Daarnaast was het CVMP van oordeel dat tijdelijke maatregelen noodzakelijk zijn en adviseert het daarom dat alle partijen van het middel op groothandelniveau moeten worden teruggeroepen.

Voorwaarde voor de opheffing van de schorsing

Om de schorsing te laten opheffen moeten de vergunninghouders aan de nationale bevoegde instanties wetenschappelijk bewijs overleggen dat aantoonst dat de toediening van het vaccin aan moederdieren, overeenkomstig de aanbevelingen van de samenvatting van de productkenmerken, niet leidt tot een verhoogd risico van boviene neonatale pancytopenie of moeten de vergunninghouders beleidsmaatregelen voorstellen om dit risico te verminderen en om een gunstige baten-risicoverhouding voor het middel aan te tonen.