

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Belgia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Bułgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Czechy	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Estonia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Francja	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Niemcy	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Grecja	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Węgry	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Irlandia	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Włochy	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Litwa	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, iniekcijne emulsija	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Łotwa	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Polska	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Portugalia	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Rumunia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Moc	Gatunek zwierząt	Droga podania
Słowenia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzja za injiciranje	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Słowacja	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Hiszpania	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Holandia	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	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice
Wielka Brytania	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsja do wstrzykiwań	indukujący średnie geometryczne miano przeciwciał u świnek morskich na poziomie przynajmniej 5,6 log ₂	Bydło w wieku rozrodczym (krowy i jałówki).	Podskórnice

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU Pregsure BVD I NAZWY PRODUKTÓW ZWIĄZANYCH (PATRZ ANEKS I)

1. Wstęp

Preparat Pregsure BVD to inaktywowana szczepionka do uodporniania samic bydła w celu zapobiegania przezłożyskowemu zakażeniu wirusem typu 1 wirusowej biegunki bydła (ang. bovine viral diarrhoea virus, BVDV; szczep cytopatogeny 5960) i rodzeniu cieląt trwale zakażonych wirusem BVDV typu 1.

Od marca 2009 r. na obszarze 11 państw członkowskich Unii Europejskiej (UE), w których produkt jest dopuszczony do obrotu, zgłoszono ponad 400 zdarzeń niepożądanych pod postacią noworodkowej pancytopenii cieląt (w odniesieniu do ponad 2000 zwierząt). Zgłoszenia te zrodziły obawę, że możliwy jest związek ze stosowaniem szczepionki Pregsure BVD.

Niemcy to państwo członkowskie, na którego obszarze zgłoszono najwięcej przypadków zdarzeń niepożądanych pod postacią noworodkowej pancytopenii cieląt. Po ocenie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych pod postacią noworodkowej pancytopenii cieląt po zastosowaniu szczepionki Pregsure BVD, danych epidemiologicznych i wyników projektów badawczych dotyczących noworodkowej pancytopenii cieląt, urząd niemiecki (Paul-Ehrlich Institut, PEI) zakwestionował stosunek korzyści do ryzyka tego produktu leczniczego.

W kwietniu 2010 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dobrowolnie wstrzymał sprzedaż produktu na obszarze Niemiec, a w czerwcu 2010 r. na obszarach wszystkich pozostałych zainteresowanych państw członkowskich UE.

2. Omówienie dostępnych danych

Ocena możliwego związku pomiędzy występowaniem noworodkowej pancytopenii cieląt a szczepieniem matek za pomocą szczepionki Pregsure BVD i nazwy produktów związanych

Przypadki noworodkowej pancytopenii cieląt były zgłaszane w jedenastu państwach członkowskich UE. Częstość zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z objawami typowymi dla noworodkowej pancytopenii cieląt w stadach, w których stosowano szczepionkę Pregsure BVD jako jedną ze szczepionek, jest różna w poszczególnych państwach członkowskich, a w niektórych państwach członkowskich, np. w Niemczech i Wielkiej Brytanii, zwiększyła się znacznie od 2009 r. Ogólną częstość występowania noworodkowej pancytopenii cieląt w UE w latach 2004–2009 oszacowano na 0,016% po podaniu pojedynczej dawki. Zwrócono uwagę, że w państwach członkowskich, gdzie preparat Pregsure BVD nie znajdował się w obrocie rynkowym, lub w stadach, w których nie stosowano szczepionki Pregsure BVD, zgłaszano pojedyncze przypadki noworodkowej pancytopenii cieląt, które mogą odpowiadać przypadkom tak zwanej idiopatycznej noworodkowej pancytopenii cieląt.

Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP) uznał, że dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania (zgłoszenia zdarzeń niepożądanych) wskazują na ogólną zależność liczby zgłoszeń przypadków noworodkowej pancytopenii cieląt od czasowego i geograficznego rozkładu sprzedaży szczepionki Pregsure BVD, w tym liczby dawek sprzedanych w różnych państwach członkowskich UE.

Poza danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania CVMP uwzględnił także badania epidemiologiczne i doświadczalne, które dostarczyły dalszych dowodów sugerujących związek pomiędzy szczepionką Pregsure BVD a noworodkową pancytopenią cieląt. W wielu badaniach laboratoryjnych wykazano, że możliwym czynnikiem ryzyka jest połknięcie przeciwciał w siarze zaszczepionych matek. Nie można wykluczyć prawdopodobieństwa, że szczepionka pobudza wytwarzanie allo- lub autoprzeciwciał, co

może tłumaczyć szybki rozwój choroby u cieląt, które ostatnio połknęły siarę zaszczepionych matek. Wcześniejsze badania epidemiologiczne wskazują związek pomiędzy występowaniem zwierząt z noworodkową pancytopenią cieląt a przebyciem przez stado szczepienia za pomocą szczepionki Pregsure BVD. Ponadto niepublikowane dane z badania dotyczącego farm, w których uzyskano negatywne wyniki kontroli w poszukiwaniu czynników związanych z zarządzaniem potencjalnie związanych z noworodkową pancytopenią cieląt, wskazują na szczepienie stada za pomocą szczepionki Pregsure BVD jako możliwy czynnik ryzyka noworodkowej pancytopenii cieląt.

Komitet dokonał przeglądu wykazu obecnie trwających lub planowanych badań naukowych wspieranych przez podmiot odpowiedzialny i mających na celu zbadanie noworodkowej pancytopenii cieląt oraz jej możliwego związku ze szczepionką Pregsure BVD. Chociaż było to rozpatrywane przez podmiot odpowiedzialny, nie wykryto związku pomiędzy występowaniem noworodkowej pancytopenii cieląt a wprowadzeniem do obrotu konkretnej serii (konkretnych serii) produktu. Nie wykryto także żadnych dowodów wskazujących na zanieczyszczenie produktu cirkowirusem. Pomimo uznania, że dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mają ograniczone znaczenie oraz że w niektórych badaniach laboratoryjnych brakowało odpowiednich zwierząt kontrolnych, po ocenie dostępnych danych CVMP stwierdził, że powyższe wyniki stanowią dowody sugerujące związek pomiędzy występowaniem noworodkowej pancytopenii cieląt a szczepionką Pregsure BVD. Chociaż ostateczna etiologia noworodkowej pancytopenii cieląt jest obecnie nieznaną, wydaje się, że jest to choroba wieloczynnikowa, a prawdopodobieństwo, że może być pobudzana immunologicznie, jest zgodne z dostępnymi danymi epidemiologicznymi, i na tym też skupiają się obecnie wysiłki badawcze mające na celu wykrycie czynnika (czynników) przyczyniających się do rozwoju noworodkowej pancytopenii cieląt.

Ocenił dane sugerują, że szczepionka Pregsure BVD może być jednym z czynników związanych z występowaniem noworodkowej pancytopenii cieląt, chociaż obecnie prowadzone są badania mające na celu określenie wszystkich czynników związanych z tą chorobą i jej przyczynami.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Podanie szczepionki Pregsure BVD samicom bydła umożliwi zapobieganie przełożyskowemu zakażeniu wirusem BVDV typu 1 i rodzeniu cieląt trwale zakażonych wirusem BVDV typu 1. W badaniach przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych wykazano także, że szczepienie może zmniejszyć utratę płodności z powodu zakażenia BVDV typu 1 we wczesnym okresie ciąży. Uważa się również, że produkt zapewnia częściową ochronę krzyżową przeciwko BVDV typu 2.

Korzyści ekonomiczne oraz dotyczące zdrowia i dobrostanu zwierząt wynikające ze szczepienia przeciwko BVDV typu 1 są uznane, istnieją jednak zatwierdzone alternatywne szczepionki przeciwko BVD dostępne w obrocie rynkowym w UE, mające wpływ podobny do szczepionki Pregsure BVD.

Dotychczas ocenione dane dostarczają dowodów sugerujących możliwy związek pomiędzy szczepieniem matek za pomocą preparatu Pregsure BVD a występowaniem noworodkowej pancytopenii cieląt. Ogólną częstość występowania przypadków noworodkowej pancytopenii cieląt zgłoszonych po zastosowaniu produktu w latach 2004–2009 na obszarze UE po podaniu pojedynczej dawki oszacowano na ponad 0,016%. W tym szczególnym przypadku dotyczącym środka profilaktycznego, jakim jest szczepionka, liczba ta została uznana za niedopuszczalną w odniesieniu do potencjalnie śmiertelnej choroby.

Etiologia noworodkowej pancytopenii cieląt jest obecnie nieznaną i obecnie trwające badania koncentrują się na ocenie prawdopodobieństwa związku tej choroby ze szczepionką Pregsure BVD. Podmiot odpowiedzialny przedsięwziął środki ostrożności w celu wstrzymania sprzedaży produktu w UE.

Uznano, że potencjalne ryzyko wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt po zastosowaniu produktu jest niedopuszczalne w porównaniu z korzyściami oferowanymi przez produkt.

CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka produktu w zatwierdzonych warunkach stosowania jest niekorzystny.

Podstawy do zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- zdarzenia niepożądane pod postacią noworodkowej pancytopenii cieląt zgłaszane po zastosowaniu szczepionki Pregsure BVD wydają się wskazywać na związek z produktem; wyniki badań epidemiologicznych i laboratoryjnych potwierdzają te obserwacje;
- etiologia noworodkowej pancytopenii cieląt jest nieznaną, a czynniki ryzyka związane z chorobą muszą jeszcze zostać ustalone;
- nie można zalecić żadnych szczególnych środków, aby zagwarantować, że stosowanie produktu nie będzie wiązać się z niedopuszczalnym ryzykiem wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt w zatwierdzonych warunkach stosowania;
- CVMP uznał, że profil korzyści do ryzyka preparatu Pregsure BVD w zatwierdzonych warunkach stosowania jest niekorzystny;

w związku z powyższym, zgodnie z art. 83 ust. 1 lit. a) dyrektywy 2001/82/WE, CVMP zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I do opinii CVMP. Ponadto CVMP uznał, że należy wdrożyć środki tymczasowe, i dlatego zaleca wycofanie wszystkich serii produktu z hurtowni farmaceutycznych.

Warunki zniesienia zawieszenia

Aby zawieszenie mogło zostać zniesione, podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić właściwym organom krajowym dowody naukowe wskazujące, że podanie szczepionki matkom zgodnie z zaleceniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego nie prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia noworodkowej pancytopenii cieląt lub zaproponować środki postępowania pozwalające na zmniejszenie tego ryzyka i wykazać korzystny stosunek korzyści do ryzyka produktu.