

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, e titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Bulgária	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
República Checa	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Estónia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
França	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Alemanha	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Itália	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Lituânia	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinė emulsija	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Letónia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Polónia	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea

Estado Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Forma farmacêutica	Dosagem	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARM Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Eslováquia	Pfizer Luxembourg SARM o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Espanha	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Países Baixos	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	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea
Reino Unido	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsão injectável	Para induzir um título de seroneutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6 log ₂	Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)	subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das autorizações de introdução no mercado

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE Pregsure BVD E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

1. Introdução

O Pregsure BVD é uma vacina inactivada para a imunização de bovinos do sexo feminino para prevenir a infecção transplacentar pelo vírus da diarreia viral bovina (BVDV) de tipo 1 (estirpe citopatogénica 5960) e o nascimento de vitelos persistentemente infectados pelo BVDV de tipo 1.

Desde Março de 2009, foram notificados mais de 400 eventos adversos de pancitopenia neonatal bovina (envolvendo mais de 2 000 animais) em onze Estados-Membros da União Europeia (UE) onde o medicamento está autorizado. Estas notificações suscitaram preocupação quanto a uma potencial associação com a utilização do Pregsure BVD.

A Alemanha é o Estado-Membro onde foram notificados mais eventos adversos de pancitopenia neonatal bovina. Na sequência da avaliação das notificações de eventos adversos de pancitopenia neonatal bovina após a utilização do Pregsure BVD, e dos dados epidemiológicos e resultados dos projectos de investigação sobre a pancitopenia neonatal bovina, a autoridade alemã (*Paul-Ehrlich Institut* (PEI)) questionou o perfil de benefício-risco para o medicamento.

Em Abril de 2010, o titular da autorização de introdução no mercado suspendeu voluntariamente a venda do medicamento no mercado alemão e, em Junho de 2010, em todos os outros Estados-Membros da UE envolvidos.

2. Discussão dos dados disponíveis

Avaliação da potencial associação entre a ocorrência da pancitopenia neonatal bovina em vitelos e a vacinação materna com Pregsure BVD e nomes associados

A pancitopenia neonatal bovina foi notificada em onze Estados-Membros da UE. A frequência das notificações de eventos adversos com sinais típicos de pancitopenia neonatal bovina em efectivos de explorações nos quais o Pregsure BVD foi uma das vacinas utilizadas varia entre os Estados-Membros afectados. Em alguns Estados-Membros como, por exemplo, a Alemanha e o Reino Unido, a incidência aumentou de forma marcada desde 2009. A incidência global da pancitopenia neonatal bovina a nível da UE, entre 2004 e 2009, foi estimada como correspondendo a 0,016% com base numa única dose. Fez-se notar que nos Estados-Membros onde o Pregsure BVD não era comercializado, ou nos efectivos de explorações nos quais o Pregsure BVD não tinha sido utilizado, a pancitopenia neonatal bovina parecia ser notificada como evento isolado, podendo ser compatível com a chamada pancitopenia neonatal bovina idiopática.

O Comité de Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP) considerou que os dados de farmacovigilância (notificações de eventos adversos) apontavam para uma tendência geral entre os eventos notificados da pancitopenia neonatal bovina e a distribuição temporal e geográfica das vendas do Pregsure BVD, incluindo o número de doses vendidas nos diferentes Estados-Membros da UE.

Além dos dados de farmacovigilância, o CVMP teve também em conta os estudos epidemiológicos e experimentais que forneceram provas adicionais que sugerem a existência de uma associação entre o Pregsure BVD e a pancitopenia neonatal bovina. Uma série de estudos laboratoriais identificaram a ingestão de anticorpos de colostro das progenitoras vacinadas como um potencial factor de risco. Não é possível excluir a possibilidade de a vacina desencadear a produção de alo- ou auto-anticorpos, o que pode explicar o rápido desencadear do distúrbio em vitelos após a ingestão de colostro das progenitoras vacinadas. Os resultados epidemiológicos preliminares identificam uma associação entre a

pancitopenia neonatal bovina em vitelos e um historial de vacinação, a nível dos efectivos das explorações, envolvendo o Pregsure BVD. Adicionalmente, dados não publicados de um estudo que envolveu explorações de controlo negativo para a investigação dos factores potencialmente associados à pancitopenia neonatal bovina identificaram um historial de vacinação do Pregsure BVD a nível do efectivo da exploração como um potencial factor de risco para a pancitopenia neonatal bovina.

O Comité reviu a lista de estudos de investigação em curso ou planeados apoiados pelo titular da autorização de introdução no mercado para investigar a pancitopenia neonatal bovina e a potencial relação com o Pregsure BVD. Apesar de ser tida em conta pelo titular da autorização de introdução no mercado, não foi detectada uma associação entre a ocorrência de pancitopenia neonatal bovina e a libertação de lote(s) específico(s) do medicamento, nem qualquer indicação de contaminação do medicamento por circovírus. Apesar de reconhecer as limitações dos dados de farmacovigilância e a inexistência de animais de controlo adequados em alguns dos estudos laboratoriais, depois de avaliar os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os resultados supra-mencionados fornecem provas que sugerem a existência de uma potencial associação entre a ocorrência de pancitopenia neonatal bovina e o Pregsure BVD. Ainda que, no momento presente, se desconheça a etiologia definitiva da pancitopenia neonatal bovina, esta parece ser um distúrbio multi-factorial e a possibilidade de imunomediação é consistente com os dados epidemiológicos disponíveis, estando a tornar-se o centro dos esforços de investigação para identificar o(s) factor(s) causal(ais) do desenvolvimento de pancitopenia neonatal bovina em vitelos.

Os dados avaliados sugerem que o Pregsure BVD pode ser um dos factores que pode contribuir para a pancitopenia neonatal bovina, apesar de estarem ainda em curso investigações destinadas a determinar todos os factores associados ao distúrbio e à causa subjacente.

3. Avaliação do perfil de benefício-risco

A administração do Pregsure BVD a bovinos do sexo feminino permite prevenir a infecção transplacentar pelo BVDV de tipo 1 e o nascimento de vitelos persistentemente infectados pelo BVDV de tipo 1. Investigações à escala laboratorial também demonstraram que a vacinação consegue reduzir perdas de fertilidade causadas por infecção pelo BVDV de tipo 1 na fase inicial da gestação. Reivindicase também que o medicamento pode conferir uma protecção cruzada parcial contra o BVDV de tipo 2.

Ainda que os benefícios económicos e para a saúde e o bem-estar animal da vacinação contra o BVDV de tipo 1 sejam reconhecidos, existem vacinas alternativas válidas contra a BVD disponíveis no mercado da UE com reivindicações semelhantes às do Pregsure BVD.

Com base nos dados avaliados até à data, existem provas que sugerem a existência de uma potencial associação entre a vacinação de progenitoras com o Pregsure BVD e a ocorrência de pancitopenia neonatal bovina em vitelos. A incidência global de eventos de pancitopenia neonatal bovina após a utilização do medicamento foi estimada como sendo superior a 0,016% na UE, com base numa única dose, entre 2004 e 2009. Neste caso específico, para uma medida profiláctica como a vacinação, este número foi considerado inaceitável para um distúrbio potencialmente fatal.

No momento presente, desconhece-se a etiologia da pancitopenia neonatal bovina, encontrando-se a potencial associação com Pregsure BVD no centro da investigação em curso. O titular da autorização de introdução no mercado tomou medidas de precaução para suspender as vendas do medicamento na UE.

Em comparação com os benefícios proporcionados pelo medicamento, o potencial risco de pancitopenia neonatal bovina após a utilização do medicamento não foi considerado aceitável.

O CVMP concluiu que o perfil global de benefício-risco do medicamento é desfavorável nas condições de utilização autorizadas.

Fundamentos para a suspensão das autorizações de introdução no mercado

Considerando que:

- os eventos adversos de pancitopenia neonatal bovina notificados após a utilização de Pregsure BVD parecem apontar para uma associação com o medicamento. Estas observações são adicionalmente corroboradas por dados de estudos epidemiológicos e laboratoriais;
- se desconhece a etiologia da pancitopenia neonatal bovina e permanecem por determinar os factores de risco associados ao distúrbio;
- não foi possível recomendar medidas específicas para garantir que o medicamento não está associado a um risco inaceitável de pancitopenia neonatal bovina nas condições de utilização autorizadas;
- o CVMP concluiu que o perfil de benefício-risco do Pregsure BVD é desfavorável nas condições de utilização autorizadas;

por conseguinte, nos termos do disposto na alínea a) no n.º 1 do artigo 83.º da Directiva 2001/82/CE, o CVMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos veterinários referidos no Anexo I do Parecer do CVMP. Adicionalmente, o CVMP considerou serem necessárias medidas temporárias e, por conseguinte, recomenda que todos os lotes do medicamento sejam recolhidos a nível do mercado grossista.

Condições para o levantamento da suspensão

Para o levantamento da suspensão, os titulares da autorização de introdução no mercado devem fornecer às autoridades nacionais competentes provas científicas que demonstrem que a administração da vacina a vacas reprodutoras, de acordo com as recomendações do resumo das características do medicamento, não resulta num risco aumentado de pancitopenia neonatal bovina, ou devem propor medidas de controlo para mitigar esses riscos e demonstrar a existência de um perfil de benefício-risco favorável para o medicamento.