

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile produselor medicamentoase de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din Statele Membre

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produsului	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare
Belgia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Republica Cehă	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Estonia	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Franța	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Germania	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produsului	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare
Grecia	Pfizer HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Ungaria	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Italia	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Lituania	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Letonia	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produsului	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare
Polonia	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Portugalia	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
România	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Republica Slovacă	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Spania	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat

Statul membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumirea produsului	Forma farmaceutică	Concentrația	Specii de animale	Calea de administrare
Țările de Jos	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 Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat
Regatul Unit	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsie Injectabila	Pentru a induce un titru de seroneutralizare – ca medie geometrica – la porcii de guinea de cel puțin 5,6 log ₂	Bovine.	Subcutanat

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU Pregsure BVD ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

1. Introducere

Pregsure BVD este un vaccin inactivat pentru imunizarea bovinelor femele pentru a preveni infecția transplacentară cu virusul diareii virale bovine (VDVB) de tip 1 (tulpina citopatogenică 5960) și fătarea de vițeii infectați persistent cu virusul VDVB de tip 1.

Începând din martie 2009, au fost raportate peste 400 de reacții adverse de pancitopenie neonatală bovină (afectând peste 2000 de animale) în unsprezece state membre ale Uniunii Europene (UE) în care este autorizat produsul. Aceste raportări au dat naștere unor motive de îngrijorare legate de o potențială asociere cu utilizarea Pregsure BVD.

Germania este statul membru în care s-au raportat cele mai multe reacții adverse de pancitopenie neonatală bovină. În urma evaluării cazurilor raportate de reacții adverse de tipul pancitopeniei neonatale bovine după utilizarea Pregsure BVD, precum și a datelor epidemiologice și a rezultatelor din cadrul proiectelor de cercetare privind pancitopenia neonatală bovină, autoritatea germană (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) a pus sub semnul întrebării raportul beneficiu-risc al produsului.

Titularul autorizației de introducere pe piață a oprit voluntar vânzările produsului pe piața din Germania în aprilie 2010 și din toate celelalte state membre UE în cauză în iunie 2010.

2. Discutarea datelor disponibile

Evaluarea potențialei asocieri între incidența pancitopeniei neonatale bovine la vițeii și vaccinarea femelelor cu Pregsure BVD și denumirile asociate

Pancitopenia neonatală bovină a fost raportată în unsprezece state membre ale UE. Frecvența raportărilor de reacții adverse cu semne tipice de pancitopenie neonatală bovină la cirezi în care Pregsure BVD a fost unul dintre vaccinurile utilizate variază între statele membre afectate, iar în unele state membre, de exemplu, Germania și Regatul Unit, a înregistrat o creștere pronunțată începând cu 2009. Incidența totală a pancitopeniei neonatale bovine la nivelul UE între anii 2004 și 2009 a fost estimată la 0,016% pe baza unei singure doze. S-a remarcat că în statele membre în care Pregsure BVD nu a fost comercializat sau la cirezi în care Pregsure BVD nu a fost utilizat, pancitopenia neonatală bovină pare a fi raportată sub formă de incidente izolate și poate să coincidă cu așa-numita pancitopenie neonatală bovină idiopatică.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP) a considerat că datele de farmacovigilență (raportările de reacții adverse) au indicat o tendință generală între evenimentele raportate de pancitopenie neonatală bovină și distribuția temporală și geografică a vânzărilor de Pregsure BVD, inclusiv numărul de doze vândute în diferitele state membre UE.

În afară de datele de farmacovigilență, CVMP a luat, de asemenea, în considerare studiile epidemiologice și experimentale ce au prezentat dovezi suplimentare care sugerează o asociere între Pregsure BVD și pancitopenia neonatală bovină. Mai multe studii de laborator au identificat ingerarea de anticorpi colostrali de la femelele vaccinate drept un potențial factor de risc. Posibilitatea ca vaccinul să declanșeze producția de alo- sau autoanticorpi nu poate fi exclusă și poate explica instalarea rapidă a tulburării la vițeii care au ingerat recent colostru de la femelele vaccinate. Rezultatele epidemiologice preliminare semnalează o asociere între vițeii cu pancitopenie neonatală bovină și antecedente de vaccinare, la nivel de cireadă, care includ Pregsure BVD. În plus, date nepublicate dintr-un studiu care a implicat ferme de control negativ pentru investigarea factorilor de management posibil asociați cu

pancitopenia neonatală bovină au identificat antecedente de vaccinare cu Pregsure BVD la nivel de cireadă ca potențial factor de risc pentru pancitopenia neonatală bovină.

Comitetul a evaluat lista studiilor de cercetare aflate în desfășurare sau planificate susținute de titularul autorizației de introducere pe piață pentru a investiga pancitopenia neonatală bovină și potențiala relație cu Pregsure BVD. Deși avută în vedere de titularul autorizației de introducere pe piață, nu a fost identificată o asociere între incidența pancitopeniei neonatale bovine și eliberarea unui lot sau anumitor loturi de produs, la fel cum nu au fost găsite nici semne de contaminare cu circovirus a produsului. Deși recunoaște limitările datelor de farmacovigilență și lipsa unor animale martor adecvate în unele dintre studiile de laborator, după ce a evaluat datele disponibile, CVMP a concluzionat că rezultatele menționate mai sus furnizează dovezi care sugerează o potențială asociere între incidența pancitopeniei neonatale bovine și Pregsure BVD. Deși etiologia definitivă a pancitopeniei neonatale bovine este în prezent necunoscută, aceasta pare a fi o tulburare multifactorială, iar posibilitatea ca aceasta să fie mediată imunologic este susținută de datele epidemiologice disponibile, afecțiunea devenind un centru de interes al eforturilor de cercetare pentru identificarea factorului sau factorilor cauzatori ai dezvoltării pancitopeniei neonatale bovine la viței.

Datele evaluate sugerează că Pregsure BVD poate fi unul din factorii care contribuie la apariția pancitopeniei neonatale bovine, deși în prezent se desfășoară investigații pentru a determina toți factorii asociați cu tulburarea și cauza de fond.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Administrarea Pregsure BVD la bovinele femele permite prevenirea infecției transplacentare cu virusul VDVB de tip 1 și a fătării de viței infectați persistent cu virusul VDVB de tip 1, iar investigațiile la nivel de laborator au demonstrat, de asemenea, că vaccinarea poate reduce pierderile de fertilitate datorate infecției cu virusul VDVB de tip 1 în stadiul incipient de gestație. De asemenea, există o afirmație privind faptul că produsul asigură protecție încrucișată parțială împotriva virusului VDVB de tip 2.

Deși beneficiile economice și din punct de vedere al sănătății și bunăstării animalelor ale vaccinării împotriva virusului VDVB de tip 1 sunt recunoscute, pe piața UE sunt disponibile vaccinuri anti-DVB alternative valide cu indicații similare cu cele ale Pregsure BVD.

Pe baza datelor evaluate până în prezent, există dovezi care sugerează o potențială asociere între vaccinarea femelelor cu Pregsure BVD și incidența pancitopeniei neonatale bovine la viței. Incidența totală a evenimentelor de pancitopenie neonatală bovină raportate în urma utilizării produsului a fost estimată la peste 0,016% la nivelul UE, pe baza unei singure doze, între anii 2004 și 2009. În acest caz în parte, fiind vorba de o măsură profilactică precum vaccinarea, această cifră a fost considerată inacceptabilă pentru o tulburare potențial fatală.

Etiologia pancitopeniei neonatale bovine este necunoscută în prezent și potențiala asociere cu Pregsure BVD reprezintă centrul unor cercetări continue. Titularul autorizației de introducere pe piață a luat măsuri de precauție pentru oprirea vânzărilor acestui produs în UE.

Riscul potențial de pancitopenie neonatală bovină în urma utilizării produsului nu a fost considerat acceptabil în comparație cu beneficiile oferite de produs.

CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produsului este nefavorabil în condițiile de utilizare autorizate.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață

Întrucât

- reacții adverse de tipul pancitopeniei neonatale bovine raportate după utilizarea Pregsure BVD par să indice o asociere cu produsul. Aceste observații sunt confirmate, de asemenea, de date din studiile epidemiologice și de laborator;
- etiologia pancitopeniei neonatale bovine este necunoscută, iar factorii de risc asociați cu această tulburare nu au fost încă determinați;
- nu ar putea fi recomandate măsuri specifice pentru a asigura că produsul nu este asociat cu un risc inacceptabil de pancitopenie neonatală bovină în condițiile de utilizare autorizate;
- CVMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Pregsure BVD este nefavorabil în condițiile de utilizare autorizate;

prin urmare, în conformitate cu articolul 83 alineatul (1) litera (a) din Directiva 2001/82/CE, CVMP recomandă suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase de uz veterinar menționate în anexa I la avizul CVMP. În plus, CVMP a considerat că sunt necesare măsuri temporare și recomandă, prin urmare, ca toate loturile de produs să fie rechemate la nivelul comercializării cu ridicata.

Condiții de ridicare a suspendării

Pentru ridicarea suspendării, titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte autorităților naționale competente dovezi științifice care să demonstreze că administrarea vaccinului la femele, în conformitate cu recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului, nu determină un risc crescut de pancitopenie neonatală bovină sau să propună măsuri de management care să reducă acest risc și să demonstreze un raport beneficiu-risc favorabil pentru produs.