

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Belgija	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Bolgarija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Češka republika	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Estonija	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Francija	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Nemčija	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Grčija	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Madžarska	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Irska	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Italija	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Litva	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Latvija	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Poljska	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Portugalska	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime zdravila	Farmacevtska oblika	Jakost	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Romunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Slovenija	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Slovaška	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Španija	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Nizozemska	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	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano
Združeno kraljestvo	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulzija za injiciranje	Spodbuda srednjega seronevtralizacijskega titra pri budrah za vsaj 5,6 log ₂	Govedo v reprodukcijskem obdobju (krave in telice)	Subkutano

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA Pregsure BVD IN POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

1. Uvod

Pregsure BVD je inaktivirano cepivo za imunizacijo samic goveda, s čimer se prepreči okužba z virusom goveje virusne diareje (BVDV) tipa 1 (citopatogeni sev 5960) prek posteljice in skotitev telet, trajno okuženih z BVDV tipa 1.

Od marca 2009 so poročali o več kot 400 neželenih primerih neonatalne pancitopenije pri govedu (pri več kot 2000 živalih) v enajstih državah članicah Evropske unije (EU), v katerih je zdravilo odobreno. Ta poročila so bila povod za pomisleke glede morebitne povezave z uporabo zdravila Pregsure BVD.

O največ neželenih primerih neonatalne pancitopenije pri govedu so poročali iz Nemčije. Po ovrednotenju poročil o neželenih primerih neonatalne pancitopenije pri govedu po uporabi zdravila Pregsure BVD, epidemioloških podatkov in izsledkov raziskovalnih projektov v zvezi z neonatalno pancitopenijo pri govedu je nemški organ (Paul-Ehrlich Institut (PEI)) izrazil pomisleke glede razmerja med koristmi in tveganji za zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je prostovoljno ustavil prodajo zdravila na nemškem trgu aprila 2010, v vseh drugih zadevnih državah članicah EU pa junija 2010.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Ovrednotenje morebitne povezave med primeri neonatalne pancitopenije pri govedu pri teletih in cepljenjem mater z zdravilom Pregsure BVD in povezanimi imeni

O neonatalni pancitopeniji pri govedu so poročali v enajstih državah članicah EU. Pogostost poročil o neželenih primerih s tipičnimi znaki neonatalne pancitopenije pri govedu v čredah, v katerih je bilo zdravilo Pregsure BVD eno od uporabljenih cepiv, se razlikuje med zadevnimi državami članicami, poleg tega pa se je v nekaterih državah članicah, npr. v Nemčiji in Združenem kraljestvu, od leta 2009 bistveno povečala. Celokupna pogostost neonatalne pancitopenije pri govedu na ravni EU med leti 2004 in 2009 je bila ocenjena na 0,016 % na podlagi enkratnega odmerka. Ugotovili so, da so v državah članicah, v katerih zdravilo Pregsure BVD ni bilo na trgu, oz. v čredah, v katerih se zdravilo BVD ni uporabljalo, v zvezi z neonatalno pancitopenijo pri govedu poročali o posameznih primerih, ki so skladni s tako imenovano idiopatsko neonatalno pancitopenijo pri govedu.

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) je ugotovil, da podatki o farmakovigilanci (poročila o neželenih primerih) kažejo splošen trend med poročanimi primeri neonatalne pancitopenije pri govedu ter začasno in geografsko porazdelitvijo prodaje zdravila Pregsure BVD, vključno s številom prodanih odmerkov v različnih državah članicah EU.

Poleg podatkov o farmakovigilanci je CVMP upošteval tudi epidemiološke in izkustvene študije, ki so podale nadaljnje dokaze glede povezave med zdravilom Pregsure BVD in neonatalno pancitopenijo pri govedu. Iz številnih laboratorijskih študij je bilo razvidno, da je zaužitje protiteles iz mleživa cepljenih mater možen dejavnik tveganja. Možnosti, da cepivo sproža tvorbo alo- ali avto-protiteles, ni mogoče izključiti, poleg tega to lahko razloži hiter nastop bolezni pri teletih, ki so nedavno zaužila mleživo cepljenih mater. Uvodni epidemiološki izsledki poročajo o povezavi med teleti z neonatalno pancitopenijo pri govedu in anamnezo cepljenja na ravni črede, ki vključuje zdravilo Pregsure BVD. Poleg tega neobjavljeni podatki iz študije, ki je vključevala negativne kontrolne farme za proučevanje dejavnikov upravljanja, ki utegnejo biti povezani z neonatalno pancitopenijo pri govedu, kažejo, da je

anamneza cepljenja z zdravilom Pregsure BVD na ravni črede možen dejavnik tveganja neonatalne pancitopenije pri govedu.

Odbor je pregledal seznam potekajočih ali načrtovanih raziskovalnih študij, ki jih je podprl imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za proučitev neonatalne pancitopenije pri govedu in morebitne povezave z zdravilom Pregsure BVD. Kljub pomisleku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom povezava med primeri neonatalne pancitopenije pri govedu in sproščanjem določenih serij zdravila ni bila ugotovljena, kot tudi ne indikacija kontaminacije zdravila s cirkovirusom. Ob priznavanju omejitev podatkov o farmakovigilanci in pomanjkanja ustreznih kontrolnih živali v nekaterih laboratorijskih študijah je CVMP po ovrednotenju razpoložljivih podatkov zaključil, da zgoraj navedeni izsledki dokazujejo morebitno povezavo med primeri neonatalne pancitopenije pri govedu in zdravilom Pregsure BVD. Čeprav dokončna etiologija neonatalne pancitopenije pri govedu trenutno ni znana, se zdi, da gre za multifaktorsko bolezen; poleg tega je možnost, da utegne biti imunsko povzročena, skladna z razpoložljivimi epidemiološkimi podatki in postaja osrednja točka raziskovalnih prizadevanj za opredelitev vzročnih dejavnikov za razvoj neonatalne pancitopenije pri govedu pri teletih.

Proučevani podatki kažejo, da je zdravilo Pregsure BVD eden izmed dejavnikov, ki prispevajo k neonatalni pancitopeniji pri govedu, čeprav trenutno potekajo preiskave za ugotovitev vseh dejavnikov, povezanih z boleznijo in temeljnim vzrokom.

3. Ocena koristi in tveganj

Dajanje zdravila Pregsure BVD samicam goveda omogoča preprečevanje okužbe z BVDV tipa 1 prek posteljice in skotitev telet, trajno okuženih z BVDV tipa 1. Z laboratorijskimi preiskavami je bilo dokazano, da lahko cepivo zmanjša izgubo plodnosti zaradi okužbe z BVDV tipa 1 na zgodnji stopnji gestacije. Zdravilo zagotavlja tudi delno navzkrižno zaščito pred BVDV tipa 2.

Medtem ko so gospodarske koristi cepiva proti BVDV tipa 1 ter njegove koristi za zdravje in blaginjo živali priznane, obstajajo na trgu EU veljavna alternativna cepiva BVD s podobnimi učinki kot zdravilo Pregsure BVD.

Podatki, ki so bili doslej ovrednoteni, kažejo morebitno povezavo med cepljenjem mater z zdravilom Pregsure BVD in pojavom neonatalne pancitopenije pri govedu pri teletih. Splošna pojavnost poročenih primerov neonatalne pancitopenije pri govedu po uporabi zdravila je bila med leti 2004 in 2009 ocenjena na več kot 0,016 % v EU, pri čemer je ocena temeljila na posameznem odmerku. V tem primeru – za profilaktični ukrep, npr. za cepljenje – je bil ta rezultat nesprejemljiv za bolezen z možnim smrtnim izidom.

Etiologija neonatalne pancitopenije pri govedu trenutno še ni znana, morebitna povezava z zdravilom Pregsure BVD pa je osrednja točka trenutne raziskave. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je sprejel preventivne ukrepe za ustavitev prodaje zdravila v EU.

Možno tveganje neonatalne pancitopenije pri govedu po uporabi zdravila v primerjavi s koristmi zdravila ni bilo ocenjeno za sprejemljivo.

CVMP je sklenil, da celokupno razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo pri odobrenih pogojih uporabe ni ugodno.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Neželeni primeri neonatalne pancitopenije pri govedu, o katerih so poročali po uporabi zdravila Pregsure BVD, kažejo povezavo z zdravilom. Ta opažanja nadalje podpirajo podatki iz epidemioloških in laboratorijskih študij.
- Etiologija neonatalne pancitopenije pri govedu ni znana, dejavnike tveganja, povezane z boleznijo, pa je treba še določiti.
- Ni bilo mogoče priporočiti specifičnih ukrepov za zagotovitev, da pri odobrenih pogojih uporabe zdravilo ni povezano z nesprejemljivim tveganjem neonatalne pancitopenije pri govedu.
- CVMP je sklenil, da razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Pregsure BVD pri odobrenih pogojih uporabe ni ugodno.

CVMP v skladu s členom 83 (1)(a) Direktive 2001/82/ES priporoča začasni umik dovoljenj za promet z veterinarskimi zdravili iz Dodatka I mnenja CVMP. Poleg tega je CVMP menil, da so potrebni začasni ukrepi, zato priporoča, da se vse serije zdravila odpokličejo na ravni prodaje na debelo.

Pogoji za preklic začasnega umika

Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom nacionalnim pristojnim organom predložiti znanstvene dokaze za to, da dajanje cepiva materam v skladu s priporočili iz povzetka glavnih značilnosti zdravila ne povzroča povečanega tveganja neonatalne pancitopenije pri govedu, ali predlagati ukrepe za obvladovanje tveganja, da se tveganje zmanjša in dokaže ugodno razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo.