

## **Bilaga I**

**Förteckning över det veterinärmedicinska läkemedlets namn, läkemedelsform, styrka, djurslag, administreringsätt och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrerings-sätt</b>
Belgien	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Tjeckien	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Estland	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrerings-sätt</b>
Frankrike	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Tyskland	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Grekland	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Ungern	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrerings-sätt</b>
Irland	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Italien	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Litauen	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekciné emulsija	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Lettland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrerings-sätt</b>
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Slovenien	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 - Luxembourg	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Produktnamn</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Styrka</b>	<b>Djurslag</b>	<b>Administrerings-sätt</b>
Slovakien	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Spanien	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Nederländerna	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	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant
Storbritannien	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Injektionsvätska, emulsion	tillräcklig kvantitet för att uppnå en seroneutraliserande antikroppstiter av minst 5,6 log <sub>2</sub> (geometriskt medelvärde) i marsvin.	Nötkreatur i fertil ålder (kor och kvigor)	Subkutant

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännanden för försäljning**

# ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV Pregsure BVD MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

## 1. Inledning

Pregsure BVD är ett inaktiverat vaccin för immunisering av hondjur för att förebygga transplacentala infektioner med bovint virusdiarrévirus (BVDV) typ 1 (cytopatogen stam 5960) och födsel av kalvar med persistent infektion.

Sedan mars 2009 har över 400 biverkningsrapporter om bovin neonatal pancytopeni (för över 2 000 djur) lämnats in i elva EU-medlemsstater där produkten är godkänd. Dessa rapporter ger anledning till misstanke om en möjlig koppling till användningen av Pregsure BVD.

Tyskland är den medlemsstat där de flesta biverkningsrapporterna om bovin neonatal pancytopeni har lämnats. Efter utvärdering av biverkningsrapporterna om bovin neonatal pancytopeni efter användning av Pregsure BVD och utifrån epidemiologiska data och resultat från forskningsprojekt om bovin neonatal pancytopeni har den tyska myndigheten (PEI, Paul-Erlich Institut) ifrågasatt nytta-risk-förhållandet för läkemedlet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning drog frivilligt in läkemedlet från den tyska marknaden i april 2010 och från alla övriga berörda EU-medlemsstater i juni 2010.

## 2. Diskussion av tillgängliga data

### ***Utvärdering av den möjliga kopplingen mellan fall av bovin neonatal pancytopeni hos kalvar och vaccination av moderdjur med Pregsure BVD med synonymer***

Bovin neonatal pancytopeni har rapporterats i elva EU-medlemsstater. Frekvensen av biverkningsrapporter om typiska tecken på bovin neonatal pancytopeni i besättningar i vilka Pregsure BVD var ett av de vacciner som hade använts varierar mellan medlemsstaterna och har i vissa medlemsstater, t.ex. Tyskland och Förenade kungariket, ökat markant sedan 2009. Den totala incidensen av bovin neonatal pancytopeni på EU-nivå beräknades mellan 2004 och 2009 vara 0,016 procent baserat på en enda dos. Det noterades att i medlemsstater där Pregsure BVD inte marknadsförts och i besättningar där Pregsure BVD inte använts förefaller bovin neonatal pancytopeni rapporteras som isolerade fall som kan hänföras till så kallad idiopatisk bovin neonatal pancytopeni.

Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) ansåg att säkerhetsdata (biverkningsrapporter) visade på en allmän trend med ett samband mellan rapporterade fall av bovin neonatal pancytopeni och den tidsmässiga och geografiska spridningen av Pregsure BVD-försäljningen, inklusive antalet sålda doser i de olika EU-medlemsstaterna.

Förutom säkerhetsdata tog CVMP även hänsyn till epidemiologiska och experimentella studier som gav ytterligare stöd för en möjlig koppling mellan Pregsure BVD och bovin neonatal pancytopeni. Ett antal laboratoriestudier har identifierat intag av antikroppar från kolostrum från vaccinerade moderdjur som en möjlig riskfaktor. Möjligheten att vaccinet utlöser produktion av allo- eller autoantikroppar kan inte uteslutas och kan förklara att sjukdomen bryter ut så snabbt hos kalvar som nyligen har intagit kolostrum från vaccinerade moderdjur. Preliminära epidemiologiska rön visar en koppling mellan bovin neonatal pancytopeni hos kalvar och en vaccinationshistorik på besättningsnivå med Pregsure BVD. Dessutom identifierade opublicerade data från en studie med negativa kontrollgårdar vars syfte var att



undersöka hanteringsfaktorer som kunde ha samband med bovin neonatal pancytopeni en historik med Pregsure BVD-vaccination på besättningsnivå som en möjlig riskfaktor för bovin neonatal pancytopeni.

Kommittén granskade förteckningen över pågående och planerade forskningsstudier som stöds av innehavaren av godkännandet för försäljning för att undersöka bovin neonatal pancytopeni och det möjliga sambandet med Pregsure BVD. Innehavaren av godkännandet för försäljning har övervägt såväl en koppling mellan uppträdandet av bovin neonatal pancytopeni och frisläppandet av en eller flera specifika tillverkningssatser av vaccinet som en eventuell kontaminering av vaccinet med circovirus, men inga tecken på någondera har kunnat påvisas. Trots säkerhetsdatas begränsningar och avsaknaden av lämpliga kontroldjur i vissa laboratoriestudier fann CVMP efter granskning av tillgängliga data att ovannämnda rön ger underlag för en möjlig koppling mellan uppträdandet av bovin neonatal pancytopeni och Pregsure BVD. Även om den definitiva etiologin för bovin neonatal pancytopeni för närvarande är okänd förefaller sjukdomen vara multifaktoriell, och möjligheten att den kan vara immunmedierad överensstämmer med tillgängliga epidemiologiska data och är på väg att bli fokus för forskningsinsatserna för att identifiera den kausala faktorn eller de kausala faktorerna för utveckling av bovin neonatal pancytopeni.

De data som utvärderats tyder på att Pregsure BVD kan vara en av de bidragande faktorerna till bovin neonatal pancytopeni, även om undersökningar för närvarande pågår för att fastställa alla faktorer som har samband med sjukdomen och dess underliggande orsak.

### **3. Utvärdering av nytta-risk-förhållandet**

Administrering av Pregsure BVD till hondjur möjliggör förebyggande av transplacental infektion med BVDV typ 1 och födsel av kalvar med persistent infektion med BVDV typ 1. Studier i laboratorieskala har även visat att vaccination kan förhindra fertilitetsnedsättning på grund av BVDV typ 1-infektion i ett tidigt dräktighetsstadium. Produkten har också ett effektpåstående om delvis korsskydd mot BVDV typ 2.

Nyttan av vaccination mot BVDV typ 1 ur ekonomisk synvinkel och när det gäller djurhälsan är erkänd, men fungerande alternativa vacciner finns tillgängliga på EU-marknaden med motsvarande påståenden som Pregsure BVD.

Utifrån de data som hittills har utvärderats finns det underlag för att hävda en möjlig koppling mellan vaccination av moderdjur med Pregsure BVD och uppträdande av bovin neonatal pancytopeni hos kalvar. Den totala incidensen av rapporterade fall av bovin neonatal pancytopeni efter användning av vaccinet beräknades vara över 0,016 procent i hela EU, baserat på en enda dos, mellan 2004 och 2009. I detta särskilda fall, för en förebyggande åtgärd som vaccination, ansågs denna siffra oacceptabel för en potentiellt dödlig sjukdom.

Etiologin för bovin neonatal pancytopeni är i dagsläget okänd, och den möjliga kopplingen till Pregsure BVD står i fokus för pågående forskning. Innehavaren av godkännandet för försäljning har vidtagit försiktighetsåtgärder för att stoppa försäljningen av läkemedlet i EU.

Den möjliga risken för bovin neonatal pancytopeni efter användning av läkemedlet ansågs inte vara godtagbar i förhållande till läkemedlets nytta.

CVMP fann att det övergripande nytta-risk-förhållandet för läkemedlet är ogynnsamt med de godkända användningsvillkoren.

## Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Biverkningar i form av bovin neonatal pancytopeni som har rapporterats efter användning av Pregsure BVD förefaller ha ett samband med läkemedlet. Dessa observationer stöds även av data från epidemiologiska studier och laboratoriestudier.
- Etiologin för bovin neonatal pancytopeni är okänd och riskfaktorerna för sjukdomen har ännu inte fastställts.
- Med de godkända användningsvillkoren kan inga specifika åtgärder rekommenderas för att säkerställa att produkten inte har samband med en oacceptabel risk för bovin neonatal pancytopeni.
- CVMP fann att nytta-risk-förhållandet för Pregsure BVD är ogynnsamt med godkända användningsvillkor.

I enlighet med artikel 83.1 a i direktiv 2001/82/EG rekommenderar CVMP därför att godkännandena för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedel som avses i bilaga I till CVMP-yttrandet tillfälligt upphävs. Dessutom ansåg CVMP att tillfälliga åtgärder krävs och rekommenderar därför att alla tillverkningssatser av läkemedlet återkallas på slutkundsnivå.

## Villkor för upphörande av det tillfälliga upphävandet

För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra att gälla måste innehavaren av godkännandet för försäljning förse nationella behöriga myndigheter med vetenskapliga rön som visar att administrering av vaccinet till moderdjur på det sätt som rekommenderas i produktresumén inte leder till ökad risk för bovin neonatal pancytopeni eller föreslå hanteringsåtgärder som minskar denna risk och visa att ett positivt nytta-risk-förhållande föreligger för läkemedlet.