

Anhang I

Verzeichnis der Bezeichnungen, der Darreichungsformen, der Stärken der Tierarzneimittel, der Tierarten, der Art der Anwendung und Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungs-Form	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung
Belgien	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Bulgarien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Tschechische Republik	Pfizer, spol. s r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha CZECH REPUBLIC	PregSure BVD injekční emulze	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Estland	Pfizer Animal Health Rue Laid Burniat 1 1348 - Louvain-la-Neuve BELGIUM	PregSure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Frankreich	PFIZER 23/25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris FRANCE	PREGSURE BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Deutschland	Pfizer GmbH Linkstraße 10 D-10785 Berlin GERMANY	PregSure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Griechenland	PFIZER HELLAS S.A 243 Messogeion Ave. Neo Psychiko GR-154 51 GREECE	PREGSURE BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungs-Form	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung
Ungarn	Pfizer Kft. Alkotas u 53 MOM Park "F" Épület Budapest H-1123 HUNGARY	PregSure BVD vakcina A.U.V.	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Irland	Pfizer Healthcare Ireland trading as Pfizer Animal Health Ringaskiddy County Cork IRELAND	PregSure BVD Emulsion for Injection	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Italien	Pfizer Italia Srl Via Isonzo 71 04100 – Latina ITALY	Pregsure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Litauen	Pfizer Animal Health S.A. Rue Laid Burniat 1 B-1348 - Louvain-la- Neuve BELGIUM	PREGSURE BVD, injekcinė emulsija	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Lettland	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	PregSure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Polen	Pfizer Trading Polska Sp. z o.o. ul. Rzymowskiego 34 02-697 Warszawa POLAND	PregSure BVD emulsja do wstrzykiwań	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Portugal	Laboratórios Pfizer Lda Lagoas Park – Edifício 10 2740-244 Porto Salvo PORTUGAL	Pregsure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Bezeichnung des Arzneimittels	Darreichungs-Form	Stärke	Tierarten	Häufigkeit und Art der Anwendung
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Slowenien	Pfizer Luxembourg SARL Gran Duchy of Luxembourg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 LUXEMBOURG	Pregsure BVD emulzija za injiciranje	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Slowakei	Pfizer Luxembourg SARL o.z. Pfizer AH Pribinova 25 81109 Bratislava SLOVAK REPUBLIC	Pregsure BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Spanien	Pfizer SA Avda. De Europa, 20 B Parque Empresarial la Moraleja (Alcobendas) 28108 SPAIN	PREGSURE BVD	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Niederlande	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	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan
Vereinigtes Königreich	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ UNITED KINGDOM	Pregsure BVD Emulsion for Injection	Emulsion zur Injektion	zur Induktion eines GMT-Titers beim Meerschweinchen von mindestens 5.6 log ₂	Rinder im zuchtreifen Alter (Kühe und Färsen)	subkutan

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON Pregsure BVD UND ZUGEHÖRIGEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

1. Einleitung

Pregsure BVD ist ein inaktiviertes Vakzin zur Immunisierung weiblicher Rinder zur Verhütung einer transplazentalen Infektion mit dem Virus der bovinen Virusdiarrhoe (BVDV) Typ-1 (zytopathogener Stamm 5960) sowie der Geburt von Kälbern, die dauerhaft mit BVDV-Typ-1 infiziert sind.

Seit März 2009 wurden in elf Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), in denen das Arzneimittel zugelassen ist, mehr als 400 unerwünschte Ereignisse von boviner neonataler Panzytopenie (BNP, bei über 2 000 Tieren) gemeldet. Diese Berichte gaben Anlass zu Bedenken im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit der Anwendung von Pregsure BVD.

In Deutschland wurden von allen Mitgliedstaaten die meisten unerwünschten Ereignisse von boviner neonataler Panzytopenie gemeldet. Nach Auswertung der Berichte über unerwünschte Ereignisse von boviner neonataler Panzytopenie nach Anwendung von Pregsure BVD sowie epidemiologischer Daten und Ergebnisse aus Forschungsprojekten zu boviner neonataler Panzytopenie stellte die deutsche Behörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel in Frage.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stoppte von sich aus den Verkauf auf dem deutschen Markt im April 2010 und in allen weiteren betroffenen EU-Mitgliedstaaten im Juni 2010.

2. Diskussion der vorliegenden Daten

Bewertung des möglichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten boviner neonataler Panzytopenie bei Kälbern und der Impfung von Muttertieren mit Pregsure BVD und zugehörigen Bezeichnungen

Berichte über bovine neonatale Panzytopenie (BNP) liegen in elf EU-Mitgliedstaaten vor. Die Zahl der Berichte über unerwünschte Ereignisse mit Symptomen, die für BNP in Herden, in denen u. a. Pregsure BVD als Vakzin angewendet wurde, typisch sind, schwankt zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten. In einigen Mitgliedstaaten wie Deutschland und dem Vereinigten Königreich ist die Zahl seit 2009 deutlich angestiegen. Die Gesamtinzidenz für bovine neonatale Panzytopenie wurde für den Zeitraum von 2004 bis 2009 europaweit, basierend auf einer Einzeldosis, auf 0,016 % geschätzt. Es wurde festgestellt, dass in Mitgliedstaaten, in denen Pregsure BVD nicht vertrieben wurde, bzw. in Herden, in denen Pregsure BVD nicht zur Anwendung gekommen war, nur vereinzelte Berichte über BNP vorzuliegen scheinen, die mit der so genannten idiopathischen bovinen neonatalen Panzytopenie in Einklang stehen könnten.

Nach Auffassung des Ausschusses für Tierarzneimittel (CVMP) ließen die Pharmakovigilanzdaten (Berichte über unerwünschte Ereignisse) auf einen generellen Zusammenhang zwischen den berichteten Ereignissen boviner neonataler Panzytopenie sowie der zeitlichen und geografischen Verteilung des Verkaufs von Pregsure BVD, einschließlich der Anzahl der in den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten verkauften Dosen, schließen.

Neben den Pharmakovigilanzdaten berücksichtigte der CVMP auch epidemiologische und experimentelle Studien, die weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Pregsure BVD und boviner neonataler Panzytopenie ergaben. Eine Reihe von Laboruntersuchungen ergab die Aufnahme kolostraler Antikörper von geimpften Muttertieren als potenziellen Risikofaktor. Die Möglichkeit, dass der Impfstoff die Produktion von Allo- oder Autoantikörpern anregt, kann nicht ausgeschlossen werden

und könnte das plötzliche Einsetzen der Erkrankung bei Kälbern erklären, die vor kurzem Kolostralmilch geimpfter Muttertiere aufgenommen haben. Vorläufige epidemiologische Erkenntnisse ergeben einen Zusammenhang zwischen Kälbern mit BNP und früheren Impfungen auf Herdenebene u. a. mit Pregsure BVD. Ferner ergaben unveröffentlichte Daten aus einer Studie mit negativen Kontrollbetrieben zur Untersuchung von Bewirtschaftungsfaktoren, die in einem möglichen Zusammenhang mit BNP stehen, frühere Impfungen mit Pregsure BVD auf Herdenebene als potenziellen Risikofaktor für bovine neonatale Panzytopenie.

Der Ausschuss prüfte die Liste der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützten laufenden bzw. geplanten Forschungsstudien zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen boviner neonataler Panzytopenie und Pregsure BVD. Auch wenn dies vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Betracht gezogen wurde, ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BNP und der Freigabe bestimmter Chargen des Arzneimittels feststellen. Es ergaben sich auch keine Hinweise auf eine Kontamination des Präparats mit Circoviren. Auch wenn der CVMP die begrenzte Aussagekraft der Pharmakovigilanzdaten sowie das Fehlen geeigneter Kontrolltiere in einigen der Laboruntersuchungen einräumt, gelangt der Ausschuss nach Auswertung der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass die oben aufgeführten Befunde Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von BNP und Pregsure BVD bieten. Auch wenn die Ätiologie der bovinen neonatalen Panzytopenie derzeit nicht abschließend geklärt ist, scheint es sich um ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen zu handeln. Die Möglichkeit, dass die Erkrankung immunvermittelt ist, steht im Einklang mit den vorliegenden epidemiologischen Daten und rückt immer stärker in den Mittelpunkt von Forschungsanstrengungen zur Ermittlung der Ursache(n) für die Entwicklung boviner neonataler Panzytopenie bei Kälbern.

Die beurteilten Daten legen nahe, dass Pregsure BVD einer der Faktoren für bovine neonatale Panzytopenie ist. Ziel derzeit laufender Untersuchungen ist es, alle mit der Erkrankung und der zugrunde liegenden Ursache zusammenhängenden Faktoren zu ermitteln.

3. Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Durch die Verabreichung von Pregsure BVD an weibliche Rinder lassen sich eine transplazentale Infektion mit BVDV-Typ-1 und die Geburt von dauerhaft mit BVDV-Typ-1 infizierten Kälbern verhüten. Im Rahmen von Laboruntersuchungen wurde nachgewiesen, dass sich durch eine Impfung Fertilitätsverluste aufgrund einer Infektion mit BVDV-Typ-1 in der frühen Phase der Trächtigkeit verringern lassen. Ein weiteres Produktversprechen besteht in einem partiellen Kreuzschutz gegen BVDV-Typ-2.

Während die ökonomischen Vorteile einer Impfung gegen BVDV-Typ-1 und ihr Nutzen für die Tiergesundheit und den Tierschutz unumstritten sind, gibt es valide alternative BVD-Vakzine auf dem EU-Markt, deren Produktangaben mit denjenigen von Pregsure BVD vergleichbar sind.

Die bislang ausgewerteten Daten liefern Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Impfung von Muttertieren mit Pregsure BVD und dem Auftreten boviner neonataler Panzytopenie bei Kälbern. Schätzungen zufolge lag die Gesamtinzidenz der nach Anwendung des Arzneimittels gemeldeten BNP-Ereignisse im Zeitraum zwischen 2004 und 2009 auf der Basis einer Einzeldosis EU-weit bei mehr als 0,016 %. In diesem konkreten Fall – für eine prophylaktische Maßnahme wie eine Impfung – wurde dieser Wert für eine potenziell tödliche Erkrankung als nicht akzeptabel bewertet.

Die Ätiologie der bovinen neonatalen Panzytopenie ist derzeit noch ungeklärt, und der potenzielle Zusammenhang mit Pregsure BVD steht im Mittelpunkt laufender Forschungsprojekte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat Vorsichtsmaßnahmen ergriffen und den Verkauf des Arzneimittels in der EU ausgesetzt.

Das potenzielle BNP-Risiko nach Anwendung des Präparats wurde gegenüber den Vorteilen des Arzneimittels als nicht akzeptabel bewertet.

Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels unter den genehmigten Anwendungsbedingungen insgesamt ungünstig ist.

Begründung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Unerwünschte Ereignisse in Form von boviner neonataler Panzytopenie, die nach der Anwendung von Pregsure BVD gemeldet wurden, scheinen auf einen Zusammenhang mit dem Präparat hinzuweisen. Diese Beobachtungen werden durch Daten aus epidemiologischen Studien und Laboruntersuchungen weiter gestützt;
- die Ätiologie der bovinen neonatalen Panzytopenie ist unbekannt, und die Risikofaktoren für die Erkrankung bedürfen noch der Klärung;
- es konnten keine spezifischen Maßnahmen empfohlen werden um zu gewährleisten, dass das Präparat unter den genehmigten Anwendungsbedingungen nicht mit einem inakzeptablen BNP-Risiko verbunden ist;
- nach Auffassung des CVMP ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pregsure BVD unter den genehmigten Anwendungsbedingungen ungünstig;

empfiehlt der CVMP daher gemäß Artikel 83 Absatz 1 Buchstabe a der Richtlinie 2001/82/EG, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I des CVMP-Gutachtens genannten Tierarzneimittel auszusetzen. Darüber hinaus geht der CVMP davon aus, dass temporäre Maßnahmen erforderlich sind und empfiehlt daher, alle Produktchargen auf Großhandelsebene zurückzurufen.

Bedingungen für eine Aufhebung der Aussetzung

Um eine Aufhebung der Aussetzung zu erreichen, sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den nationalen zuständigen Behörden wissenschaftliche Nachweise dafür vorlegen, dass die Verabreichung des Impfstoffs an Muttertiere gemäß den Empfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht zu einem erhöhten Risiko boviner neonataler Panzytopenie führt, oder Bewirtschaftungsmaßnahmen vorschlagen, um dieses Risiko zu senken. Ferner sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Präparat nachweisen.